Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

OVULATIONSAUSLÖSUNG MIT DYNERIC ZUR STERILITÄTSBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annette Plenefisch
aus Weingarten

1978

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

OVULATIONSAUSLÖSUNG MIT DYNERIC ZUR STERILITÄTSBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annette Plenefisch
aus Weingarten

1978

Dekan : Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter : Prof. Dr. A.E. Schindler

(Prof. Dr. H.A. Hirsch)

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor Dr. A.E. Schindler meinen besonderen Dank aussprechen. Sein fachlicher Rat und seine freundliche Unterstützung waren mir eine große Hilfe.

Inhalt

A. Einleitung

B. Literaturüberblick

I. Geschichtliche Entwicklung der Ovulationsauslöser
II. Pharmakologie von Dyneric
1. Zusammensetzung von Dyneric
2. Wirkung und Wirkungsmechanismus von Dyneric
3. Indikation für die Anwendung von Dyneric

C. Methodik

I. Patientinnengut
II. Dosierung und Behandlung
III. Erhebungsbogen

D. Eigene Ergebnisse

I. Ovulationsauslösung
II. Therapieerfolg bei verschiedenen Formen der sekundären Amenorrhoe
III. Therapieerfolg bei Patientinnen mit Corpus luteum-Insuffizienz
IV. Therapieerfolg bei Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom
V. Therapieverhalten bei Patientinnen mit praematurer Menopause
VI. Schwangerschaften
1. Schwangerschaftsraten bei den verschiedenen Zyklusanomalien
2. Konzeptionszeitpunkt
3. Risikoschwangerschaften
4. Schwangerschaftsresultate
5. Kasuistik von 3 Patientinnen
VII. Nebenwirkungen
VIII. Kombinationstherapie von Dyneric und HCG

E. D i s k u s s i o n

I. Ovulationsauslösung
II. Schwangerschaften
III. Nebenwirkungen
IV. Kombinationstherapie von Dyneric und HCG
V. Vergleich von Dyneric mit anderen synthetischen ovulationsauslösenden Substanzen

F. Z u s a m m e n f a s s u n g

G. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

A. E i n l e i t u n g

Ein intakter anatomischer Bau und die Funktionsfähigkeit aller weiblichen Genitalorgane sind Voraussetzung für die Konzeptionsfähigkeit der Frau. Störungen der Fertilität können somit verschiedene Lokalisationen und Ursachen haben. In älteren Statistiken wurde der Tubenverschluß als häufigste Sterilitätsursache bezeichnet (16). Seit der Entwicklung geeigneter Methoden zur Kontrolle der Ovarialfunktion stehen Funktionsstörungen des Ovars als Sterilitätsursache zahlenmäßig an erster Stelle (16). In 10-48 % der Fälle (16,86) liegt der Sterilität eine anovulatorische Zyklusstörung zugrunde. Die Entdeckung ovulationsauslösender Substanzen öffnete daher neue Wege in der Behandlung der funktionellen Sterilität der Frau.

Mit Dyneric können bei etwa 70 % anovulatorischer Patientinnen (siehe Tab. 11) Ovulationen ausgelöst werden. Etwa 30 % der mit Dyneric behandelten Sterilitätspatientinnen (siehe Tab. 11), d.h. etwa 50 % der ovulierenden Patientinnen, werden gravide. Dyneric stellt also neben den Gonadotropinen das wirksamste Mittel zur Ovulationsinduktion dar.

B. L i t e r a t u r ü b e r b l i c k

I. Geschichtliche Entwicklung der Ovulationsauslöser

Bereits 1927 wurde eine stimulierende Wirkung von Choriongonadotropinen aus Schwangerenurin auf die Ovarien von Tieren festgestellt (3). Die Entdeckung von Gonadotropinen im Schwangeren- und Menopausenurin, im Serum trächtiger Stuten und in Extrakten aus Tierhypophysen (53) gab Anlaß zu großen Hoffnungen auf dem Gebiet der Ovulationsauslösung. Die Therapieergebnisse mit angewandten Gonadotropinen waren allerdings beim Menschen in den folgenden 30 Jahren im allgemeinen enttäuschend (33). Nur einzelnen Autoren gelang es, hie und da mit Stutenserum oder unter Verwendung einer Kombinationstherapie mit Choriongonadotropinen Ovulationen zu erzielen (53). Als Ursachen für die geringen Erfolge werden heute eine ungenügende biologische Aktivität und eine starke Verunreinigung der Extrakte und die zwischen den verschiedenen Spezies bestehenden Unterschiede angeführt (32). Außerden fehlten Methoden, um das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH) zu trennen, was die Herstellung eines optimalen Mischungsverhältnisses von FSH und LH zur Ovulationsinduktion erschwerte (33). Erst 1958 gelang GEMZELL (22) mit der Anwendung von menschlichen Hypophysenextrakten als Ovulationsauslöser der entscheidende Durchbruch.

1960 erzielten KISTNER u. SMITH (51,52) Ovulationen mit der Substanz MER-25, einem synthetischen Östrogenantagonisten ohne Steroidstruktur. Diese Substanz kam jedoch wegen ihrer starken unerwünschten Nebenwirkungen nicht zum klinischen Einsatz. 1961 entdeckten GREENBLATT et al. (26) die später als Clomifen (Dyneric) bekannt gewordene Substanz MRL/41. Diese Verbindung hatte bei Ratten eine ovulationshemmende Wirkung (35) und sollte nun auf ihre kontrazeptive Anwendbarkeit klinisch geprüft werden. Wider Erwarten ergab sich beim Menschen jedoch die entgegengesetzte Wirkung: 77 % von 36 amenorrhoischen Patientinnen reagierten

auf Clomifen mit ovulatorischen Zyklen (26). Da MRL/41 im Gegensatz zu seinem Analogen MER-25 keine gravierenden oder toxischen Nebenwirkungen zeigte, erwies sich Clomifen neben der erfolgreichen Anwendung der Gonadotropine als großer Fortschritt in der Therapie der funktionellen Sterilität.

Nach diesen Erkenntnissen wurde die Entwicklung ovulationsauslösender Substanzen fortgesetzt. So konnten Substanzen synthetisiert werden wie z.B. das dem Dyneric strukturell ähnliche Cyclofenil, das Steroidhormon Epimestrol und der Prolaktinhemmer Bromergokryptin (CB 154), der zur Behandlung hyperprolaktinämischer anovulatorischer Zyklusstörungen eingesetzt wird.

II. Pharmakologie von Dyneric

1. Zusammensetzung von Dyneric

Dyneric besteht aus einem razemischen Gemisch von cis- und trans-Clomifendihydrogencitrat (87). Die chemische Bezeichnung für Clomifendihydrogencitrat lautet: 2-[p-(2'-Chlor-1',2'-diphenylvinyl)-phenoxy]-triäthylamindihydrogencitrat (Abb. 1) (62).

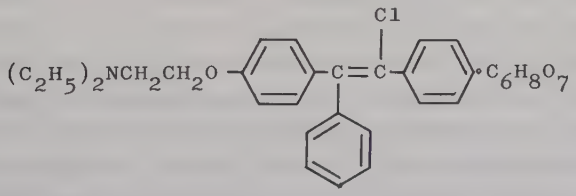

Abb. 1 Strukturformel von Clomifendihydrogencitrat

Diese Triarylverbindung ist chemisch den synthetischen Östrogenen Chlorotrianisen (TACE) und Diäthylstilböstrol verwandt. Es handelt sich bei Dyneric also nicht um ein Steroid, sondern um ein Stilbenderivat.

2. Wirkung und Wirkungsmechanismus von Dyneric

Ältere Experimente von HOLTKAMP et al. (36) zeigten, daß der Wirkstoff von Dyneric, Clomifen, beim Tier sowohl östrogene als auch antiöstrogene Eigenschaften besitzt. Die anfangs angenommene gegensätzliche Wirkung bei Ratten und Mensch auf die Fertilität erwies sich als Folge unterschiedlicher Dosierung (59).

Beim Menschen überwiegen die antiöstrogenen Eigenschaften von Dyneric wie z.B. die Verminderung des prozentualen Anteils der Superfizialzellen im Vaginalabstrich (69), die Abschwächung der Arborisation des getrockneten Cervikalsekrets (66), die Umwandlung eines hyperplastischen Endometriums in ein proliferatives oder atrophisches (89) und die Linderung der Beschwerden einer fibrocystischen Mastopathie (65).

Die klinisch relevanten Reaktionen bezüglich einer Ovulationsinduktion liegen in einer vermehrten Gonadotropinausschüttung (29,48) und in einem Anstieg der Östrogene (55,69,82). Die Östrogenausscheidung im Urin erreicht unter der Dynerictherapie z.T. höhere Werte als in einem normalen Zyklus. Erfolgreich behandelte Patientinnen können jedoch auch eine ähnliche Östriolausscheidung zeigen wie normal ovulierende Frauen (77).

Trotz 15-jähriger therapeutischer Praxis und zahlreicher experimenteller Untersuchungen herrscht allerdings noch keine Einigkeit über den Wirkungsmechanismus von Clomifen (Dyneric). JENSEN u. Mitarb. (38) bewiesen eine hohe Affinität von Clomifen für alle Zielorgane von Östradiol wie Uterus, Vagina, Mamma, Hypothalamus und Hypophyse. Welches dieser Organe den primären Angriffspunkt darstellt, ist bisher nicht geklärt worden. Es stehen im wesentlichen z w e i Lehrmeinungen über den Wirkungsmechanismus von Clomifen zur Diskussion:

a. Die Vertreter der einen Theorie sehen im hypothalamo-hypophysären System den Hauptangriffspunkt von Clomifen. ROY et al. (71) glauben, daß Clomifen die Östrogenrezepto-

ren des Hypothalamus kompetitiv besetzt und so über eine Entkoppelung des hypothalamo-gonadalen Regelkreises eine Freisetzung von Releasinghormon und konsekutiv einen Anstieg der Gonadotropine bewirkt (37). Die Ursache für die Affinität von Clomifen für östrogensensitive Rezeptoren sieht TAUBERT (86) in Strukturanalogien im Molekularaufbau von Clomifen und den natürlichen Östrogenen. Die vermehrte Gonadotropinausschüttung wiederum ist dann für die Reifung und die endokrine Aktivität des Follikels d.h. für die Östrogenproduktion des Ovars verantwortlich. EISENFELD u. AXELROD (17) konnten mit ihren Nachforschungen die Richtigkeit dieser Ansicht bestätigen. Gestützt wird diese These durch Experimente von BAIER u. TAUBERT (4) an ovarektomierten Ratten und durch die neuen Untersuchungen von BUHL JØRGENSEN u. Mitarb. (8) an ovarektomierten Patientinnen, bei denen sich unter gleichzeitiger Verabreichung von Östradiol und Dyneric ein signifikanter Anstieg von FSH ergab. KATO et al. (46) stellten den solitären Angriff am Hypothalamus in Frage, da sie nachweisen konnten, daß bereits 1/100 der Clomifendosis, die zur Blockierung des Hypothalamus benötigt wurde, genügte, um die ^{3}H-Östradiolaufnahme in die Hypophyse zu verhindern. Diese Tatsache macht einen Angriff an der Hypophyse wahrscheinlich.

b. Die Verfechter der anderen Theorie über den Wirkungsmechanismus von Clomifen (Dyneric) (18,82) postulieren einen direkten Einfluß von Clomifen auf die Steroidbiosynthese und sehen das Ovar als primäres Zielorgan von Clomifen an. Laut MAYFIELD u. WARD (60) führt Clomifen zu einer Sensibilisierung der Ovarien gegenüber den Gonadotropinen. SMITH (82) zeigte, daß die Einbaurate von markiertem Azetat in Östradiol im Ovar nach Verabreichung von Clomifen an anovulatorische Frauen stark erhöht war. Außerdem ergab sich bei der Messung der Gonadotropin- und Östrogenausscheidung häufig, daß der Anstieg der Östrogene vor dem der Gonadotropine erfolgte (82). ENGELS (18) konnte nachweisen, daß Clomifen die Synthese der Östrogene o h n e Zwischenschaltung des Hypothalamus stimuliert. Diesen primären Effekt auf die Steroidsynthese vorausgesetzt, würde Clomifen hauptsächlich

über den positiven Feedback-mechanismus durch die erhöhten Östrogene auf die Ovulationsinduktion Einfluß nehmen (86).

SCHULZ (80) sieht die ovulationsauslösende Wirkung von Clomifen nicht als Folge einer Einzelwirkung auf ein bestimmtes Organ an. Er glaubt vielmehr u.a. auf Grund der Anreicherung von radioaktiv markiertem Clomifen in allen östrogenabhängigen Geweben (81), daß eine Summierung zahlreicher endokriner Partialwirkungen in mehreren für die Regulation der Ovarialfunktion verantwortlichen Organen die Induktion der Follikelreifung und des Follikelsprungs ermöglicht.

3. Indikation für die Anwendung von Dyneric

Ob Dyneric über eine Releasinghormon- und Gonadotropinausschüttung die Reifung und die endokrine Aktivität des Follikels steuert, oder ob es direkt am Ovar in die Östrogenbiosynthese eingreift bleibt noch ungeklärt. Es steht jedoch fest, daß das Ansteigen der Östrogene über einen gewissen Schwellenwert durch einen positiven Feedback-mechanismus (56) eine Releasinghormonausschüttung und konsekutiv den zur Ovulation nötigen LH-Peak liefert. Dyneric übt also quasi nur eine Triggerfunktion aus, indem es den Funktionsablauf eines natürlichen Zyklusgeschehens durch einen initialen Anstoß in Gang bringt. Daraus leitet sich die Voraussetzung für den Erfolg einer Dynerictherapie ab: Dyneric wirkt nur bei einer funktionell gestörten, nicht aber bei einer durchbrochenen hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse. D.h. die einzelnen Glieder der Funktionskette müssen organisch intakt sein. Bei einer eigentlichen, organischen Ovarialinsuffizienz mit hypergonadotroper Stoffwechsellage ist Dyneric deshalb wirkungslos. Über den Effekt von Dyneric bei hypogonadotropen Ovulationsstörungen herrschen unterschiedliche Meinungen: Während BETTENDORF et al. (7) berichten, daß Patientinnen mit hypogonadotroper Ovarialinsuffizienz nicht auf Dyneric reagieren, halten HEINRICHS (29) und ZANDER (92) die Prognose für eine Ovulationsauslösung mit Dyneric bei einer hypogonadotropen Stoffwechsellage lediglich für ungünstiger als bei einer normogona-

dotropen Ausgangslage. Diese Autoren konnten bei einem Teil der Patientinnen mit hypogonadotropen Zyklusstörungen mit Dyneric Ovulationen erzielen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Anwendung von Dyneric bei folgenden Zyklusanomalien indiziert ist:

a. bei primärer oder sekundärer Amenorrhoe

b. bei anovulatorischer Eu- oder Oligomenorrhoe

c. bei Corpus luteum-Insuffizienz. Hierbei liegt der Gedanke zugrunde, daß eine zentrale Störung eine mögliche Ursache der Corpus luteum-Insuffizienz darstellt (31,40). Eine zu geringe FSH-Ausschüttung bedingt eine ungenügende Stimulation der Follikelreifung. Die Folgen sind ein nicht adäquater positiver Östrogen-Feedback mit einer eingeschränkten LH-Stimulation und die Ruptur eines unreifen Eies oder die Luteinisation eines nicht rupturierten Follikels.

C. M e t h o d i k

I. Patientinnengut

In einer retrospektiven Studie wurden 83 Patientinnen im Alter von 19-39 Jahren untersucht, die in 296 Zyklen mit Dyneric behandelt worden waren. Bei 64 Patientinnen bestand eine primäre, bei 19 Patientinnen eine sekundäre Sterilität. Die Kinderwunschdauer betrug bei 66 Patientinnen 3 Monate bis 10 Jahre, wobei sich ein Durchschnitt von 2 3/4 Jahren ergibt.

Dyneric wurde dabei in 86 Sterilitätsfällen verabreicht. Die Zahl der behandelten F ä l l e differiert um 3 von der Zahl der Patientinnen, da 3 Patientinnen nach einer mit Dyneric ermöglichten Schwangerschaft erneut wegen Kinderwunsch mit Dyneric behandelt wurden.

Als Indikation für die Dynerictherapie lagen unterschiedliche Zyklusanomalien vor, die sich wie folgt aufgliedern: Bei 4 Patientinnen bestand eine primäre Amenorrhoe, in 29 Fällen eine sekundäre Amenorrhoe, in 14 Fällen eine anovulatorische Eumenorrhoe, in 13 Fällen eine anovulatorische Oligomenorrhoe, in 14 Fällen eine Oligomenorrhoe mit teils anovulatorischem teils ovulatorischem Zyklus, in 6 Fällen eine Oligomenorrhoe mit unregelmäßigen Ovulationen bzw. Corpus luteum-Insuffizienz und bei 6 Patientinnen eine Corpus luteum-Insuffizienz bei normaler Zyklusdauer. Bei 2 der 3 Patientinnen, die auf Dyneric zweimal konzipierten, hatte sich nach der Geburt die Art der Zyklusstörung geändert, während sich bei einer Patientin nach Beendigung der Schwangerschaft erneut die schon zuvor bestehende Amenorrhoe einstellte. Die Art der Zyklusstörung wurde bei den nicht amenorrhoischen Patientinnen an Hand des Verlaufs der Basaltemperaturkurve diagnostiziert, die während eines mindestens 3-monatigen hormonfreien Intervalls vor der Dynerictherapie geführt wurde.

9 Patientinnen zeigten ein Stein-Leventhal-Syndrom mit unterschiedlichen Zyklusstörungen und zwar einmal mit primärer Amenorrhoe, 3 mal mit sekundärer Amenorrhoe, einmal mit anovulatorischer Eumenorrhoe, 3 mal mit anovulatorischer Oligomenorrhoe und einmal mit teils anovulatorischer teils ovulatorischer Oligomenorrhoe.

Bei 9 Patientinnen lag eine Galaktorrhoe vor. 7 dieser Patientinnen hatten ein Ahumada-del Castillo (Amenorrhoe-Galaktorrhoe) S$_y$ndrom. In einem Fall bestand gleichzeitig eine Nebennierenrindenstörung. Bei einer Patientin war die Amenorrhoe post pill aufgetreten.

24 Patientinnen hatten einen Hirsutismus unterschiedlicher Ausprägung. Bei 10 dieser Patientinnen waren die 17-Ketosteroide erhöht. In 6 dieser Fälle wurden wegen Anstieg der 17-Ketosteroide auf über 20 mg/24 Std. vor der Dynerictherapie Corticoide verabreicht. 3 Patientinnen ohne Hirsutismus erhielten ebenfalls vor der Dynerictherapie Dexamethason.

Bei 48 Patientinnen wurde unmittelbar vor der Dynericbehandlung die Ausscheidung der 17-Ketosteroide bestimmt, wobei sich folgende Werte ergaben: Bei 6 Patientinnen lagen die 17-Ketosteroide zwischen 1 und 5 mg/24 Std., bei 27 befanden sich die 17-Ketosteroide mit Werten zwischen 6 und 12 mg/24 Std. im Normbereich, bei 14 Patientinnen lagen sie zwischen 13 und 20 mg/24 Std.; eine Patientin zeigte einen erhöhten 17-Ketosteroidwert von 23,8 mg/24 Std.

Die Tubendurchgängigkeit wurde bei 48 Patientinnen mittels Hysterosalpingographie, Pertubation bzw. Laparoskopie mit Blauprobe geprüft. Es ergaben sich folgende Befunde: Durchgängigkeit beider Tuben 33 mal, erschwerte Durchgängigkeit beider Tuben 5 mal, erschwerte Durchgängigkeit einer Tube 3 mal, Verschluß einer Tube 6 mal. Bei einer Patientin waren beide Tuben durchgängig, es fand sich jedoch als Nebenbefund eine Cervixstenose.

In 56 Fällen bestimmte man die Fertilität des Ehemannes. Folgende Spermiogrammergebnisse lagen vor: Normozoospermie

ohne jegliche Einschränkung der Fertilität in 33 Fällen, Oligozoospermie I.° in 4 Fällen, Oligozoospermie I.° und Asthenospermie in 4 Fällen, Oligozoospermie II.° in 2 Fällen, Oligozoospermie II.° in Kombination mit Asthenospermie bzw. Multisemie in 5 Fällen, Oligozoospermie III.° in einem Fall, Fruktosemangel unterschiedlicher Ausprägung in 3 Fällen,sonstige Befunde in 4 Fällen.

II.Dosierung und Behandlung

Die Dynerictherapie begann in allen Fällen am 5. Zyklustag nach einer spontanen Uterusblutung oder nach einer Progesteronentzugsblutung. Bei 80 Patientinnen wurde Dyneric im 1. Behandlungszyklus vom 5.-9. Zyklustag verabreicht, wobei die Tagesdosis in 3 Fällen 50 mg betrug, in 74 Fällen 100 mg, in einem Fall 150 mg, in 2 Fällen 200 mg. Eine Patientin erhielt im 1. Behandlungszyklus 50 mg Dyneric pro Tag über 10 Tage. Eine Patientin brach im 1. Behandlungszyklus die Behandlung wegen starker Übelkeit nach 3-tägiger Einnahme von 100 mg Dyneric pro Tag ab. Bei Ausbleiben einer Ovulation oder bei Corpus luteum-Insuffizienz im Dynericbehandlungszyklus wurde die Tagesdosis bis zu maximal 300 mg gesteigert.

Bei 12 Patientinnen, die auf Dyneric nicht bzw. nur sporadisch mit Ovulationen reagierten, oder deren Basaltemperaturkurven unter Dyneric eine Corpus luteum-Insuffizienz zeigten, wurde in 18 Zyklen Dyneric in Kombination mit menschlichem Choriongonadotropin (HCG, Handelsnamen: Predalon,Pregnesin,Primogonyl) angewandt. Die Kombinationstherapie wurde wie folgt durchgeführt: Dyneric vom 5.-9. Zyklustag mit einer Tagesdosis von 150, 200 oder 250 mg gefolgt von 2 Injektionen von je 2500, 5000, 10000 oder in einem Fall 15000 IE HCG.

III. Erhebungsbogen

Oben genannte anamnestische Daten und die Behandlungsergebnisse wurden an Hand des folgenden Fragebogens erhoben:

Untersuchungen über die Ovulationsauslösung mit Dyneric

Erhebungsbogen

Allgemeine Angaben

1. Laufende Nummer der Patientin ☐☐☐ 1- 3

2. Geburtsdatum:
   Alter der Patientin zu Beginn der Dynericbehandlung ☐☐ 4- 5

Gynäkologische Anamnese vor Behandlungsbeginn

a) Zyklus der Adoleszentenperiode

3. Menarche (Alter) ☐ 6
   keine (o) 1o Jahre u. jünger (1)
   11 Jahre (2) 12 " (3)
   13 " (4) 14 " (5)
   15 " (6) 16 " (7)
   17 " (8) 18 " u. älter (9)

4. Zyklusdauer in den ersten Jahren nach Eintritt der Menarche ☐ 7
   primäre Amenorrhoe (o)
   Oligomenorrhoe (Intervall größer als 31 Tage) (1)
   normale Dauer (25-31 Tage) (2)
   Polymenorrhoe (Intervall kleiner als 25 Tage) (3)
   unregelmäßige Zyklen in obigem Sinne (4)
   vorhandene Angabe:"unregelmäßig" (5)

b) Fertilität

5. Gesamtzahl der Schwangerschaften ☐ 8
   keine (o) 1-9 (1)-(9)

6. Zahl der Lebendgeburten (ab 29. Schwangerschaftswoche) ☐ 9
   keine (o) 1-9 (1)-(9)

7. Zahl der Totgeburten (ab 29. Schwangerschaftswoche) ☐ 1o
   keine (o) 1-9 (1)-(9)

8. Zahl der Aborte ☐ 11
   keine (o) 1-9 (1)-(9)

9. Pathologischer Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf ☐ 12
   EPH-Gestose (1)
   Plazentainsuffizienz (2)
   Extrauteringravidität (3)
   Blasenmole (4)
   Kombination (1)+(2) (5)
   sonstige Kombination (6)

1o. Kinderwunschdauer ☐☐ 13-14
Angabe in Monaten bis (96)
länger als 8 Jahre (97)

c) Zyklus vor der Sterilitätsbehandlung

11. Zyklusdauer vor Behandlungsbeginn ☐ 15
(bei Kombinationen zeitlich spätere Ausprägung gewertet)
primäre Amenorrhoe (o)
sekundäre Amenorrhoe (1)
Oligomenorrhoe (2)
normale Dauer (3)
Polymenorrhoe (4)
Metrorrhagie (5)

12. Basaltemperatur ☐ 16
monophasisch (o)
biphasisch mit steilem Temperaturanstieg (1)
biphasisch mit treppenförmigem Temperaturanstieg (2)
wechselnd: (o)+(1) (3)
(o)+(2) (4); (2)+(1) (5)

13. Hypotherme Phase im letzten Zyklus vor Behandlungsbeginn ☐ 17
Zyklus nicht biphasisch (o)

9 Tage u. kürzer	(1)	1o-11 Tage	(2)
12-13 Tage	(3)	14-15 "	(4)
16-17 "	(5)	18-19 "	(6)
2o-21 "	(7)	22-23 "	(8)
24 Tage u. länger	(9)		

14. Hypertherme Phase im letzten Zyklus vor Behandlungsbeginn ☐ 18
Zyklus nicht biphasisch (o)

7 Tage u. kürzer	(1)	8- 9 Tage	(2)
1o "	(3)	11 "	(4)
12 "	(5)	13 "	(6)
14 "	(7)	15-16 "	(8)
17 " u. länger	(9)		

d) Frühere ovulationsauslösende Maßnahmen

15. Präparate zur Ovulationsauslösung ☐ 19
keine (o)
Gonadotropine (1)
Br-Ergokryptin (2)
Dyneric (3)
Fertodur (4)
Östrogen-Gestagengemisch (rebound effect) (5)
Kombination zweier Präparate u./od. mehrere Präparate nacheinander (6)
keine Auskunft über die Art des Präparates (9)

16. Keilresektion aus den Ovarien zur Ovulationsauslösung ☐ 2o
nein (o) ja (1)

17. Erfolg früherer ovulationsauslösender Maßnahmen ☐ 21
kein Erfolg (keine Ovulation) (o)
vorübergehend Ovulationen (1)
Gravidität (2)
keine Auskunft (9)

Allgemeinbefund

18. Größe-Gewichtsrelation (Tabelle Geigy) ☐☐☐ 22-24
Gewicht .... kg
Idealgewicht.... kg
Abweichung .... kg
Abweichung vom Idealgewicht:
Art der Abweichung: Kästchen 22
keine (Idealgewicht) (o)
minus Abweichung (Untergewicht)(1)
plus Abweichung (Übergewicht)(2)
Abweichung in %: Kästchen23,24

19. Gewichtsänderung in den letzten 1-3 Jahren ☐ 25
keine bzw. Gewichtsschwankung bis zu 3 kg einschließlich (o)
Gewichtsabnahme: 4-9 kg (1)
über 9 kg (2)
keine genaue Angabe (3)
Gewichtszunahme: 4-9 kg (4)
1o-12 kg (5)
über 12 kg (6)
keine genaue Angabe (7)

Gynäkologischer Befund

2o. Sekundärbehaarung ☐ 26
Achsel- und Schambehaarung spärlich/keine (o)
Achsel- und Schambehaarung normal (1)
Achsel- und Schambehaarung verstärkt (2)

21. Virilisierungserscheinungen ☐ 27
keine (o)
Hirsutismus (1)
tiefe Stimmlage (2)
männliche Körperproportionen (3)
Klitorishypertrophie (4)

22. Mammae ☐ 28
nicht entwickelt (o)
schwach entwickelt (1)
normal entwickelt (2)
stark entwickelt (3)

23. Galaktorrhoe ☐ 29
nein (o) ja (1)

24. Genitalbefund 30
Uterus und Adnexe normal (1)
Genitale hypoplastisch (2)
Uterus normal, Ovarien vergrößert (3)
sonstiger pathologischer Befund (4)

Diagnose

25. Sterilität bei: (unabhängig vom Vorliegen eines Stein-Leventhal-Syndroms) 31
primärer Amenorrhoe (1)
sekundärer Amenorrhoe (2)
anovulatorischem Zyklus (3)
Oligomenorrhoe + anovulat.Zyklus (4)
Oligomenorrhoe + teils anovulat. teils ovulatorischem Zyklus (5)
Corpus luteum Insuffizienz (6)

26. Stein-Leventhal-Syndrom 32
nein (o) ja (1)

27. Auftreten der sekundären Amenorrhoe 33
post partum (1)
post pill (2)
bei endokriner Störung (d. Hypophyse,Schilddrüse,Diabetes mell.) (3)
bei Nebennierenrindenstörung (4)
nach konsumierender Infektionskrankheit (5)
nach Operation (6)
bei psychischem Insult, Depression und Geisteskrankheit (7)
aus sonstiger Ursache (8)
aus unbekannter Ursache (9)

28. Dauer der sekundären Amenorrhoe 34-35
keine sekundäre Amenorrhoe (o)
Angabe in vollendeten Monaten - (96)
länger als 8 Jahre (97)
keine Angabe über die Dauer (99)

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

29. Pertubation/Laparoskopie+ Blauprobe 36
beide Tuben durchgängig (1)
eine Tube verschlossen (2)
erschwerte Tubendurchgängigkeit (3)
Uterusanomalie (4)

3o. Hormonale Zytodiagnostik (Vaginalepithel) Gradeinteilung n. Schmitt 37
Grad 4 (1) 4-3 (2) 3 (3)
3-2 (4) 2 (5) 2-1 (6)
1 (7)

31. Prolactinspiegel 38
normal (1) erhöht (2)

32. Gonadotropine (B = Ausgangslage, R = Response auf Stimulation) ☐ 39
BI R_0 (1) BI R_1 (2) BI R_2 (3)
BII R_0 (4) BII R_1 (5) BII R_2 (6)
BIII R_0 (7) BIII R_1 (8) BIII R_2 (9)

33. 17-Ketosteroide in mg/24 Stunden: ☐ 4o
1- 5 (1) 6-12 (2) 13-2o (3)
21-3o (4) 31-4o (5) 41 u.mehr (6)

34. Spermiogramm ☐ 41
Normozoospermie (1)
Oligozoospermie I. Grades (2)
Oligozoospermie II. " (3)
Asthenozoospermie (4)
Oligozoospermie III. " (5)
Polyzoospermie (6)
sonstiger pathologischer Befund (7)

Dynericbehandlung

a) Allgemeine Ergebnisse

35. Zahl der Dynericbehandlungen ☐ 42
1-8 (1)-(8)
9 und mehr (9)

36. Zahl der Dynericbehandlungen mit nachfolgender Ovulation ☐ 43
o-9 (o)-(9)

37. Zahl der Dynericbehandlungen ohne nachfolgende Ovulation ☐ 44
o-9 (o)-(9)

38. Zahl des Behandlungszyklus bei Eintritt der 1. Ovulation ☐ 45
keine Ovulation (o)
1-9 (1)-(9)

39. Dynericdosierung bei Eintritt der 1. Ovulation in mg/die 5 Tage lang ☐ 46
5o (1) 1oo (2) 15o (3)
2oo (4) 25o und mehr (5)
von obigem Schema abweichende Dosierung (6)

4o. Zahl des Behandlungszyklus bei Eintritt einer Gravidität ☐ 47
keine Gravidität (o)
1-8 (1)-(8)
Eintritt einer Gravidität nach beendeter Dynericbehandlung (9)

b) Spezielle Ergebnisse der Dynericbehandlung zu d. einzelnen Behandlungszyklen

41. Dynericdosierung in den einzelnen Behandlungszyklen
in mg/die 5 Tage lang
5o (1) 1oo (2) 15o (3)
2oo (4) 25o und mehr (5)
von obigem Schema abweichende Dosierung (6)

1. Behandlungszyklus		48
2. " "		49
3. " "		5o
4. " "		51
5. " "		52
6. " "		53

42. Ovulationsauslösung
nein (o) ja (1)

1. Behandlungszyklus		54
2. " "		55
3. " "		56
4. " "		57
5. " "		58
6. " "		59

43. Ovulationseintritt in Tagen nach Verabreichung der letzten Dyneric-Tablette

1. Behandlungszyklus		6o-61
2. " "		62-63
3. " "		64-65
4. " "		66-67
5. " "		68-69
6. " "		7o-71

44. Kartenfolge-Nummer [1] 76

45. Projekt-Nummer [0][2][0][4] 77-8o

46. Laufende Nummer der Patientin 1- 3
d.h. 1-3 duplizieren

47. Basaltemperatur
monophasisch (o)
biphasisch mit steilem Temperaturanstieg (1)
biphasisch mit treppenförmigem Temperaturanstieg (2)

1. Behandlungszyklus	☐	4
2. " "	☐	5
3. " "	☐	6
4. " "	☐	7
5. " "	☐	8
6. " "	☐	9

48. Beurteilung der Corpus luteum Phase anhand der Basaltemperatur

hypertherme Phase:			
7 Tg.u.kürzer	(o)	8- 9 Tg.	(1)
1o "	(2)	11 "	(3)
12 "	(4)	13-14 "	(5)
15-16 Tg.	(6)	17 Tg.u.länger	(7)
hormonelle Unterstützung der Corpus luteum Phase			(8)
Gravidität			(9)

1. Behandlungszyklus	☐	1o
2. " "	☐	11
3. " "	☐	12
4. " "	☐	13
5. " "	☐	14
6. " "	☐	15

49. Endometriumreaktion nach Verabreichung von Dyneric
keine Uterusblutung (o)
Uterusblutung (1)

1. Behandlungszyklus	☐	16
2. " "	☐	17
3. " "	☐	18
4. " "	☐	19
5. " "	☐	2o
6. " "	☐	21

Ergebnisse der 1. Cervikalschleimuntersuchung:

5o. Menge ☐ 22
wenig (o) mäßig viel (1) viel (2)

51. Spinnbarkeit ☐ 23
Angabe in cm (1)-(8) 9 cm u. mehr (9)

52. Farnkrauttest 24
4 + (1) 4-3 + (2) 3 + (3)
3-2 + (4) 2 + (5) 2-1 + (6)
1 + (7)

53. Spermienaszension: Sims Huhnertest 25
negativ (o) positiv (1)

54. Zykluszahl zur Zeit der 1. Cervikal-schleimuntersuchung 26
1-9 (1)-(9)

55. 1. Cervikalschleimuntersuchung identisch mit letzter Cervikal-schleimuntersuchung 27
nein (o) ja (1)

Ergebnisse der letzten Cervikalschleim-untersuchung:

56. Menge 28
wenig (o) mäßig viel (1) viel (2)

57. Spinnbarkeit 29
Angabe in cm (1)-(8) 9 cm u. mehr(9)

58. Farnkrauttest 3o
4 + (1) 4-3 + (2) 3 + (3)
3-2 + (4) 2 + (5) 2-1 + (6)
1 + (7)

59. Spermienaszension: Sims Huhnertest 31
negativ (o) positiv (1)

6o. Zykluszahl zur Zeit der letzten Cervikalschleimuntersuchung 32
1-9 (1)-(9)

c) Nebenwirkungen von Dyneric

61. Ovarvergrößerung 33
nein (o) ja (1)

62. Zahl des Behandlungszyklus bei Auf-treten einer Ovarvergrößerung 34
keine Ovarvergrößerung (o)
1-9 (1)-(9)

63. Hitzewallungen 35
nein (o) ja (1)

64. Übelkeit, Erbrechen 36
nein (o) ja (1)

65. Augensymptome 37
nein (o) ja (1)

66. Kopfschmerzen 38
nein (o) ja (1)

67. Sonstige Nebenwirkungen 39
nein (o) ja (1)

68. Anzahl obiger Kästchen mit Nebenwirkungen (zur Auswertungserleichterung) ☐ 4o
o-6 (o)-(6)

d) Kombination von Dyneric und HCG

69. Zykluszahl bei Eintritt der 1. Ovulation ☐ 41
keine Ovulation (o)
1-9 (1)-(9)

7o. Zahl der Zyklen mit Ovulation ☐ 42
o-9 (o)-(9)

71. Zahl der Zyklen ohne Ovulation ☐ 43
o-9 (o)-(9)

72. Zykluszahl bei Eintritt einer Gravidität ☐ 44
keine Gravidität (o)
1-8 (1)-(8)
Gravidität nach Behandlungsende (9)

Gravidität nach ovulationsauslösender Therapie

(Kästchen 45-5o leer, wenn keine Gravidität eintrat)

73. Schwangerschaftsverlauf ☐ 45
keine Information (o)
Frühabort (bis zur 16. Woche) (1)
Spätabort (17.-28. Woche) (2)
Frühgeburt(29.-38. Woche)Totgeburt (3)
Frühgeburt(29.-38. Woche)Lebendgeb. (4)
ausgetragenes lebendes Kind (5)
ausgetragenes totes Kind (6)
Schwangerschaft noch nicht beendet (7)
Blasenmole (8)
Extrauteringravidität (9)

74. Risikoschwangerschaft ☐ 46
keine (o)
monosymptomatische EPH-Gestose (1)
polysymptomatische EPH-Gestose (2)
Eklampsie (3)
Plazentainsuffizienz (4)
Kombinationen: (4)+(1) (5)
(4)+(2) (6); (4)+(3) (7)

75. Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf ☐ 47
keine (o)
Cervixinsuffizienz (1)
vorzeitige Plazentalösung (2)
Placenta praevia (3)
Diabetes mellitus (4)
Kombination (5)

76. Hormonelle Graviditätsunterstützung ☐ 48
nein (o) ja (1)

77. Mehrlingsschwangerschaft [ ] 49

keine (o)
Zwillingsgeburt (2 lebende Kinder) (1)
Zwillingsgeburt (1 lebendes Kind) (2)
Zwillingsgeburt (2 tote Kinder) (3)
Drillingsgeburt (3 lebende Kinder) (4)
Drillingsgeburt (2 lebende Kinder) (5)
Drillingsgeburt (1 lebendes Kind) (6)
Drillingsgeburt (3 tote Kinder) (7)

78. Mißbildungen [ ] 5o

keine (o) Down-Syndrom (1)
Hydrozephalus (2) sonstige (3)

<u>Dauererfolg der Dynericbehandlung</u>

79. Ovarialfunktion nach Absetzen der Dynericbehandlung [ ] 51

kein Dauererfolg (o)
anhaltender Therapieerfolg bis zu 1 Jahr (ohne Konzeption) (1)
Therapieerfolg länger als 1 Jahr (ohne Konzeption) (2)
anhaltender Therapieerfolg mit Konzeption (3)
keine Aussage wegen bestehender Gravidität (4)
keine Information (9)

8o. Kartenfolge-Nummer [2] 76

81. Projekt-Nummer [0 | 2 | 0 | 4] 77-8o

D. Eigene Ergebnisse

I. Ovulationsauslösung

Von 86 Fällen, bei denen in 296 Zyklen Dyneric verabreicht wurde, reagierten 67 (78 %) mit Ovulationen. Als Hinweis für eine Ovulationsinduktion diente ein biphasischer Verlauf der Basaltemperaturkurve.

Aus Tabelle 1 sind die Ergebnisse in Abhängigkeit von den einzelnen Zyklusanomalien ersichtlich.

Tab. 1 Behandlungserfolge mit Dyneric bei verschiedenen Zyklusanomalien

Zyklusanomalie	Zahl	Ovulation		Gravidität	
		Zahl d. Fälle	%	Zahl d. Fälle	%
Primäre Amenorrhoe	4	2	50	2	50
Sekundäre Amenorrhoe	29	17	59	13	45
Anovulatorischer Zyklus	14	13	93	6	43
Oligomenorrhoe + anovulat. Zyklus	13	10	77	8	62
Oligomenorrhoe+teils anovulat. teils ovulatorischem Zyklus	14	13	93	8	57
Oligomenorrhoe+ unregelmäßigen Ovulationen bzw. Corp.lut.Ins.	6	6	100	2	33
Corpus luteum-Insuffizienz	6	6	100	3	50
Insgesamt	86	67	78	42	49

53 mal (79 %) trat die erste Ovulation bereits im 1. Behandlungszyklus ein. 12 Patientinnen reagierten im 2. Behandlungszyklus erstmalig mit einer Ovulation und je eine Patientin im 3. und 4. Behandlungszyklus.

Die Dynericdosis betrug in 53 Fällen bei der ersten Ovulation 100 mg/Tag. In 8 Fällen trat eine Ovulation erst bei

einer Dosissteigerung ein und zwar einmal bei einer Erhöhung der Tagesdosis auf 100 mg, einmal auf 150 mg und 5 mal bei einer Dosissteigerung auf 200 mg/Tag. Eine Patientin mit primärer Amenorrhoe reagierte erst bei einer Steigerung auf 250 mg/Tag mit einer Ovulation.

Tab. 2 Dosis und Zahl des Behandlungszyklus (Bhz.) bei Eintritt der ersten Ovulation

Bhz.	Dosis in mg/Tag über 5 Tage					sonstige	Insgesamt	
	50	100	150	200	250	Dosierg.	Zahl	%
1.	1	48	1	2	-	1	53	79,1
2.	-	4	1	4	1	2	12	17,9
3.	-	-	-	1	-	-	1	1,5
4.	-	1	-	-	-	-	1	1,5
Insgesamt	1	53	2	7	1	3	67	100,0

II. Therapieerfolg bei den verschiedenen Formen der sekundären Amenorrhoe

Tab. 3 Behandlungsergebnisse bei den verschiedenen Formen der sekundären Amenorrhoe

Amenorrhoe (A.)	Zahl	Reaktion auf D.		Zahl d.
		keine	Ovulat.	Gravid.
A.-Galaktorrhoe Syndrom	6	4	2	1
A.-Galaktorrhoe Syndr.post pill	1	-	1	-
A. post pill	5	1	4	3
A.post pill bei St.Lev.Syndrom	1	-	1	1
A. bei Stein-Leventhal Syndrom	2	-	2	2
A. post partum	1	-	1	1
Psychogene A.	1	1	-	-
A. unbekannter Genese	12	6	6	5
Insgesamt	29	12	17	13

Tabelle 3 zeigt eine Aufschlüsselung der Ergebnisse bei verschiedenen Formen der sekundären Amenorrhoe. Bei 3 Patientinnen mit Amenorrhoe unbekannter Genese trat nach der Menarchenblutung keine spontane Periode mehr auf. Weitere Blutungen konnten nur medikamentös ausgelöst werden. Diese Patintinnen können als Grenzfälle zwischen primärer und sekundärer Amenorrhoe angesehen werden. 2 dieser Patientinnen reagierten nicht auf Dyneric, während eine Patientin auf Dyneric ovulierte und konzipierte. Post partum trat wiederum eine Amenorrhoe auf. Diese Patientin wurde mit Dyneric erneut gravide. Eine Patientin mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom, bei der zusätzlich eine Nebennierenrindenstörung vorlag, sprach auf Dyneric nicht an. Bei einer weiteren Patientin mit Del Castillo Syndrom bestand auf Grund einer röntgenologisch festgestellten Vergrößerung der Sella der Verdacht auf einen Hypophysentumor. Diese Patientin reagierte nicht auf Dyneric.

In 11 von 12 Fällen mit Dynericversagen wurden die Gonadotropine bestimmt. 6 dieser Patientinnen, die auf Dyneric nicht ovulierten, zeigten eine hypogonadotrope Stoffwechsellage.

Bei 11 der 12 Patientinnen, die auf Dyneric nicht ansprachen, waren Steigerungen der Tagesdosis wie folgt vorgenommen worden: Einmal auf 150 mg, 4 mal auf 200 mg,4 mal auf 250 mg, einmal auf 250 mg für 10 Tage und einmal auf 300 mg. In einem Fall betrug die Tagesdosis bereits im 1. Behandlungszyklus 200 mg.

10 Patientinnen mit Dynericversagen wurden anschließend mit Dyneric und HCG oder/und mit anderen ovulationsauslösenden Substanzen behandelt. Tabelle 4 zeigt die Therapieergebnisse.

Tab. 4 Ovulationsauslösende Therapie nach Dynericversagen bei 10 Patientinnen mit sek. Amenorrhoe

Amenorrhoe (A.)	Reaktion auf					
	Dyneric+HCG		CB 154		HMG/HCG	
	keine Ovul.	Ovul. +Grav.	keine Ovul.	Ovul. +Grav.	keine Ovul.	Ovul. +Grav.
A.Galaktorrhoe Syndrom			-	+		
A.Galaktorrhoe Syndrom			-	+		
A.Galaktorrhoe Syndrom	+	-	-	+		
A.Galaktorrhoe+NNRstörg.	-	+				
A. post pill	+	-	+	-	-	+
Psychogene A.					-	+
A. unbekannter Genese	+	-	+	-	-	+
A. unbekannter Genese					-	+
A. unbekannter Genese	-	+				
A. unbekannter Genese	+	-			-	+
Insgesamt	4	2	2	3	0	5

III. Therapieerfolg bei Patientinnen mit Corpus luteum Insuffizienz

6 Patientinnen mit Corpus luteum-Insuffizienz wurden in 28 Zyklen mit Dyneric behandelt. In 10 Behandlungszyklen wies die hypertherme Phase als Zeichen eines insuffizienten Corpus luteum eine Dauer von 12 Tagen und weniger auf, in 15 Behandlungszyklen dauerte die Corpus luteum Phase 13 Tage und länger. 3 Patientinnen konzipierten im 2. Behandlungszyklus. Die anderen 3 Patientinnen, die über 5, 6 bzw. 11 Zyklen mit Dyneric behandelt wurden, gelangten nicht zur Konzeption. Bei einer dieser Patientinnen wurde an Hand des Basaltemperaturverlaufs und einer Plasmaprogesteronbestimmung eine gute Corpus luteum Funktion nachgewiesen. Nach erfolglosen Inseminationen zum Ovulationszeitpunkt unter optimalen Cervikalschleimverhältnissen konnte als wahr-

scheinliche Sterilitätsursache dieser Patientin eine Spermienimmobilisation durch den Cervikalschleim auf Grund einer Antigen-Antikörper Reaktion festgestellt werden. In einem Fall wurde die Tagesdosis wegen Corpus luteum-Insuffizienz auch unter der Dynerictherapie auf 200 mg gesteigert, worauf die hypertherme Phase eine Dauer von 15-16 Tagen zeigte. Bei einer Patientin dauerte die Corpus luteum Phase in 7 von 11 Behandlungszyklen 12 Tage und weniger.

IV. Therapieerfolg bei Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom

Es wurden 9 Patientinnen mit unterschiedlichen Zyklusstörungen bei Vorliegen eines Stein-Leventhal-Syndroms behandelt.

Tab. 5 Behandlungserfolg mit Dyneric bei Stein-Leventhal Patientinnen mit unterschiedlichen Zyklusanomalien

Zyklusanomalie	Zahl	Ovul. Zahl		Graviditätsresultate		
		aus-lösg.	der Grav.	Früh-abort	Früh-geb. lebd.	ausgetr. lebendes Kind
Primäre Amenorrhoe	1	1	1	1	-	-
Sekundäre Amenorrhoe	3	3	3	-	2	1
Anovulatorischer Zyklus	1	1	1	-	-	1
Oligomenorrhoe anovulat.	3	2	2	-	-	2
Oligomenorrhoe z.T. ovulat. z.T. anovulat.	1	1	1	-	-	1
Insgesamt	9	8	8	1	2	5

2 Patientinnen erhielten vor bzw. während der Dynerictherapie wegen erhöhter 17-Ketosteroide Prednison. Beide Patientinnen ovulierten und konzipierten mit Dyneric.

Die erste Ovulation trat bei allen 8 Patientinnen , die auf Dyneric ansprachen, innerhalb der ersten beiden Behand-

lungszyklen ein und zwar: 4 mal im 1. Behandlungszyklus und 4 mal im 2. Die Konzeption erfolgte einmal im 1. Behandlungszyklus, 6 mal im 2. und einmal im 3. Eine Patientin reagierte trotz Steigerung der Tagesdosis auf 250 mg nicht auf Dyneric. Auch mit einer nachfolgenden Kombinationstherapie von Dyneric und HCG konnte keine Ovulation erzielt werden.

V. Therapieverhalten bei Patientinnen mit praematurer Menopause

Bei 3 Patientinnen im Alter von 29-39 Jahren ergab sich nach ineffektiver Dynerictherapie eine hypergonadotrope Stoffwechsellage als Zeichen eines ovariellen Versagens im Sinne einer praematuren Menopause. In einem dieser 3 Fälle hatte sich die hypergonadotrope Stoffwechsellage nachweislich während der Dynericbehandlung entwickelt. Das Therapieverhalten oben genannter Patientinnen soll im folgenden näher dargestellt werden:

a. Patientin G.R.: 33 Jahre alt, Menarche mit 14 Jahren. Primäre Sterilität bei Oligomenorrhoe mit teils anovulatorischem teils ovulatorischem Zyklus. 17-Ketosteroide mit 13,2 mg/24 Std. leicht erhöht, LH-RH Test: B III R 2 (normogonadotrop, gute Stimulierbarkeit durch LH-RH). 4 Behandlungszyklen mit Dyneric, ein Behandlungszyklus mit der Kombination von Dyneric und HCG. Reaktion auf die Therapie:
1. Behandlungszyklus: Auf Verabfolgung von 50 mg Dyneric pro die 5 Tage lang Menstruation nach biphasischer Basaltemperatur. 2. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (50 mg/die 5 Tage lang) menstruationsartige Blutung bei monophasischer Basaltemperatur. 3. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (200 mg/die 5 Tage lang) monophasische Basaltemperatur ohne nachfolgende Blutung. 4. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (250 mg/die 5 Tage lang) Menstruation nach biphasischer Basaltemperatur. Hitzewallungen während der Dynerictherapie. Kombinationstherapie von Dyneric und HCG: Auf

Dyneric (250 mg/die 5 Tage lang) und HCG (2 mal 10000 IE) monophasische Basaltemperatur.
LH-RH Test: B IV (Basalwerte: LH 432 ng LER 907/ml Serum - Normalwert: 30-60 ng LER 907/ml -, FSH 2331 ng LER 907/ml - Normalwert:175-700 ng LER 907/ml -. Werte 45 Minuten nach Stimulierung durch LH-RH: LH 2500 ng/ml, FSH 5495 ng/ml.

b. Patientin D.S.: 29 Jahre alt, Menarche mit 15 Jahren, ein Abort. Jetzt sekundäre Sterilität bei Oligomenorrhoe mit anovulatorischem Zyklus. 4 Behandlungszyklen mit Dyneric. Reaktion auf die Therapie:
1. Behandlungszyklus: Auf Verabfolgung von 100 mg Dyneric pro die 5 Tage lang monophasische Basaltemperatur ohne nachfolgende Blutung. 2. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (100 mg/die 5 Tage lang) menstruationsartige Blutung bei monophasischer Basaltemperatur. 3. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (100 mg/die 5 Tage lang) monophasische Basaltemperatur ohne nachfolgende Blutung. 4. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (200 mg/die 5 Tage lang) monophasische Basaltemperatur ohne nachfolgende Blutung.
FSH Wert: 1695 ng/ml, LH Wert: 100 ng/ml.

c. Patientin G.M.: 39 Jahre alt, Menarche mit 16 Jahren, ein Abort. Jetzt sekundäre Sterilität bei Oligomenorrhoe mit anovulatorischem Zyklus. 5 Behandlungszyklen mit Dyneric. Reaktion auf die Therapie:
1. Behandlungszyklus: Auf Verabfolgung von 100 mg Dyneric pro die 5 Tage lang Menstruation nach biphasischer Basaltemperatur. 2. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (100 mg/die 5 Tage lang) menstruationsartige Blutung nach unklarem Basaltemperaturverlauf (Temperaturanstieg am 5. Zyklustag). 3. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (150 mg/die 5 Tage lang) menstruationsartige Blutung nach unklarem Basaltemperaturverlauf (Temperaturanstieg am 5. Zyklustag). 4. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (150 mg/die 5 Tage lang) monophasische Basaltemperatur ohne nachfolgende Blutung. 5. Behandlungszyklus: Auf Dyneric (200 mg/die 5 Tage lang) monophasische Basaltemperatur ohne nachfolgende Blutung. LH-RH Test: B IV (Basalwerte: LH 396 ng/ml, FSH 1237 ng/ml. Werte 45 Minuten nach Stimulierung mit LH-RH:LH 1276ng/ml,FSH 1968ng/ml).

VI. Schwangerschaften

In 42 von 86 Fällen konnte mit Dyneric eine Schwangerschaft erzielt werden. Daraus ergibt sich eine Konzeptionsrate von 49 %.

1. Schwangerschaftsraten bei den verschiedenen Zyklusanomalien

Die Schwangerschaftsrate variiert bei den einzelnen Zyklusanomalien zwischen 33 % und 62 % wie folgt: Von 4 Fällen mit primärer Amenorrhoe gelangten 2 (50 %) zur Konzeption, von 29 Fällen mit sekundärer Amenorrhoe 13 (45 %), von 14 Fällen mit anovulatorischem Zyklus 6 (43 %), von 13 Fällen mit anovulatorischer Oligomenorrhoe 8 (62 %), von 14 Fällen mit teils anovulatorischer teils ovulatorischer Oligomenorrhoe 8 (57 %), von 6 Fällen mit Oligomenorrhoe und unregelmäßigen Ovulationen bzw. Corpus luteum-Insuffizienz 2 (33 %), von 6 Fällen mit Corpus luteum-Insuffizienz bei normaler Zyklusdauer 3 (50 %).

2. Konzeptionszeitpunkt

Tab. 6 Zeitpunkt der Konzeption

Behandlungszyklus	Konzeption	
	Zahl d. Fälle	%
1.	11	26,2
2.	17	40,5
3.	3	7,1
4.	2	4,8
6.	1	2,4
7.	2	4,8
13.	1	2,4
14.	1	2,4
im 1. Zyklus nach Abschluß d. Therapie	3	7,1
im 2. Zyklus nach Abschluß d. Therapie	1	2,4
Insgesamt	42	100,1

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, trat die Gravidität 38 mal in unmittelbarem Zusammenhang mit Dyneric ein, d.h. in einem Behandlungszyklus. In 4 Fällen erfolgte die Konzeption bei spontaner Ovulation in einem der beiden ersten Zyklen nach Abschluß der Dynerictherapie.

3. Risikoschwangerschaften

In 14 Schwangerschaften traten Risikofaktoren auf. Tabelle 7 stellt die Resultate der Risikograviditäten dar.

Tab. 7 Schwangerschaftsresultate bei den Risikograviditäten

Risikofaktor	Zahl	Schwangerschaftsresultat	
		Frühgeburt lebend	ausgetragenes lebendes Kind
Monosymptomatische EPH-Gestose	10	2 (32.SSW, 37.SSW)	8
Polysymptomatische EPH-Gestose	1	-	1
Plazentainsuffizienz	2	2 (38.SSW)	-
Monosymptomatische EPH-Gestose und Plazentainsuffizienz	1	1 (36.SSW)	-
Insgesamt	14	5	9

In 2 Fällen wurde wegen Cervixinsuffizienz eine Cerclage nach Shirodkar gelegt. Diese beiden Patientinnen konnten in der 38. Schwangerschaftswoche (SSW) durch Sectio von einem lebenden Kind entbunden werden. In einem Fall führte eine Cervixinsuffizienz zu einem Abort.

Bei 7 Patientinnen wurde eine hormonelle Unterstützung mit Gestanon oder Pregnavit vorgenommen.

4. Schwangerschaftsresultate

23 Patientinnen wurden nach ausgetragener Schwangerschaft

Tab. 8 Schwangerschaftsresultate bei den verschiedenen Zyklusstörungen

Zyklusstörung	Zahl	Schwangerschaftsresultat						Gesamtzahl d. Graviditäten
		Frühabort bis 16. SSW	Spätabort 17.-28. SSW	Frühgeburt 29.-38. SSW tot-geb.	Frühgeburt 29.-38. SSW lebend-geb.	ausgetr. lebend. Kind	keine Auskunft ++	
Primäre Amenorrhoe	4	1	-	-	-	1	-	2
Sekundäre Amenorrhoe	29	-	-	1	3	8	1	13
Anovulatorischer Zyklus	14	1	2+	-	-	3	-	6
Oligomenorrhoe + anovulat. Zyklus	13	-	-	-	1	6	1	6
Oligomenorrhoe+teils anovulat. teils ovulatorischem Zyklus	14	-	-	-	2	4	2	8
Oligomenorrhoe+ unregelmäßigen Ovulationen bzw. Corp.lut.Ins.	6	1	-	-	-	-	1	2
Corpus luteum Insuffizienz	6	-	1	-	-	1	1	3
Insgesamt	86	3	3	1	6	23	6	42

+: 1 Zwillingsgeburt 24. SSW
++: darunter fallen auch 4 Patientinnen, deren Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Erhebung noch nicht beendet war.

von einem lebenden Kind entbunden. Bei 2 dieser Kinder wurden bei der Geburt Sichelfüße festgestellt, bei einem Kind eine Struma und bei einem eine Rectusdiastase.

Bei 2 Patientinnen war keine Information über die Geburt erhältlich, bei weiteren 4 Patientinnen dauerte die Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Erhebung noch an.

11 Graviditäten von 8 Patientinnen endeten vor der 39. SSW und zwar in 3 Fällen mit einem Frühabort (2 mal 7. SSW, einmal 10. SSW), in 3 Fällen mit einem Spätabort (18. SSW, 19. SSW, eine Zwillingsgeburt 24. SSW), in einem Fall mit der Frühgeburt eines toten Kindes bei vorzeitiger Plazentalösung in der 31. SSW und in 6 Fällen mit der Frühgeburt eines lebenden Kindes (32. SSW; 36. SSW bei E_3 Abfall und suspektem Kardiotokogramm; 37. SSW; Sectio 38. SSW bei Wehenbeginn und Beckenendlage; Sectio 38. SSW bei drohender intrauteriner Asphyxie und marginaler Plazentaablösung ; Zangengeburt 38. SSW bei anhaltender Bradykardie).

Die Abortrate beträgt mit 6 Aborten von 36 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang 16,7 %.

5. Kasuistik von 3 Patientinnen

3 Patientinnen konzipierten 2 mal auf Dyneric. Mit 6 vorzeitig endenden Schwangerschaften sind diese 3 Patientinnen wesentlich an den insgesamt 13 vor der 39. SSW beendeten Graviditäten beteiligt. Auf Grund dieser Tatsache sollen die Krankheitsbilder der 3 Patientinnen nachfolgend detailliert dargestellt werden:

a. Patientin C.K.: 21 Jahre, sekundäre Sterilität nach einem Abort. Übergewicht von 34,6 kg, Gesamtcorticoide mit 12,6 leicht erhöht, Cushing Verdacht, 17-Ketosteroide mit 23,8 mg/24 Std. erhöht. 1 1/2 Jahre lang unregelmäßige Perioden, in den letzten 4 Zyklen vor Behandlungsbeginn Corpus luteum-Insuffizienz. Konzeption im 2. Dynericbehandlungszyklus, Abortus incompletus 19. SSW, Placenta circumvallata. Erneute Gabe von Dyneric wegen anovulatorischem Zyklus, Ovulationsauslösung in allen 4 Behandlungszyklen, Konzeption im 1. Zyklus nach Abschluß der Therapie, Abortus im-

minens 16. SSW, Hypertonie, Cervixinsuffizienz, Abort 18.SSW.

b. Patientin M.H.: 34 Jahre, Grenzfall zwischen primärer und sekundärer Amenorrhoe: Menarche mit 14 Jahren, danach nur medikamentös ausgelöste Blutungen, primäre Sterilität, Gonadotropine B I R O. Dynericgabe über 7 Zyklen: Ovulation in 4 dieser Zyklen, Konzeption im 7. Behandlungszyklus. Frühgeburt eines toten Kindes in der 31. SSW bei Blasensprung und vorzeitiger Plazentalösung. Post partum erneut Amenorrhoe, Konzeption im 1. Behandlungszyklus mit Dyneric. Frühgeburtsbestrebungen, Tokolyse mit Partusisten, Cervixinsuffizienz, Cerclage nach Shirodkar, Plazentainsuffizienz mit E_3 Abfall, marginale Plazentaablösung mit Haematombildung, drohende intrauterine Asphyxie, Sectio 38.SSW.

c. Patientin M.H.: 24 Jahre, Menarche mit 17 Jahren, sekundäre Sterilität nach Abort. Dynericgabe wegen anovulatorischem Zyklus, Konzeption im 1. Behandlungszyklus,Abort 24. SSW, Zwillinge. Erneute Dynericgabe wegen teils anovulatorischer teils ovulatorischer Oligomenorrhoe. Alle 14 Behandlungszyklen ovulatorisch mit guter Corpus luteum Phase, Konzeption im 14. Behandlungszyklus, Unterstützung mit Gestanon, Abortbestrebungen 21. SSW, Partusisten, Cervixinsuffizienz, Cerclage nach Shirodkar 29. SSW, 3 Monate in stationärer Überwachung. Sectio 38. SSW bei Wehenbeginn und Beckenendlage.

VII. Nebenwirkungen

In 25 Fällen (29 %) traten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bei 7 Patientinnen fanden sich gleichzeitig verschiedenartige Nebenwirkungen.

Bei 13 der 25 Fälle traten die Nebenerscheinungen bei einer Tagesdosis von 200 mg und mehr auf. Bei einer Patientin zwangen starke Augensymptome zu einer Dosisreduktion.

Geringe Ovarvergrößerungen wurden palpatorisch festgestellt.

Tab. 9 Unerwünschte Nebenwirkungen unter der Dynerictherapie

Nebenwirkungen	Zahl	%
Augensymptome	9	23,7
Übelkeit, Erbrechen	7	18,4
Kopfschmerzen	6	15,8
Ovarvergrößerung	6	15,8
Mastodynie	3	7,9
Unterbauchschmerzen	2	5,3
Blähungen	1	2,6
Hitzewallungen	1	2,6
Schwindel	1	2,6
Juckreiz, Exanthem	2	5,3
Insgesamt	38	100,0

VIII. Kombinationstherapie von Dyneric und HCG

Es wurden 12 Patientinnen in 18 Zyklen mit der Kombination von Dyneric und HCG behandelt. Dabei handelte es sich um 8 Patientinnen, die auf Dyneric allein nicht ansprachen, um eine Patientin, die nur auf 2 von 4 Dynericbehandlungszyklen mit einer Ovulation reagierte und um 3 Patientinnen, deren Basaltemperaturverlauf unter der Dynerictherapie eine Corpus luteum-Insuffizienz zeigte.

Aus Tabelle 10 sind die Behandlungsergebnisse der Kombinationstherapie zu entnehmen.

Tab. 10 Behandlungsergebnisse mit der Kombinationstherapie von Dyneric und HCG

Zyklusanomalie	Zahl	Reaktion auf							
		Dyneric			Dyneric + HCG				
		keine Ov.	zT. Ov.	CLI	keine Ov.	zT. Ov.	Ov.	CLI	Ov.+ Grav.
Sekundäre Amenorrhoe	6	6	-	-	4	-	-	-	2
Anovulat. Zyklus	1	-	-	1	-	-	-	1	-
Oligomenorrhoe anovul	2	2	-	-	1	-	1	-	-
Oligomenorrhoe z.T. ovulat.z.T. anovulat.	3	-	1	2	1	1	1	-	-
Insgesamt	12	8	1	3	6	1	2	1	2

Ov. = Ovulation
CLI = Corpus luteum-Insuffizienz

Bei 3 von 4 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe, die weder auf Dyneric noch auf die Kombination von Dyneric und HCG ovulierten, lag eine hypogonadotrope Stoffwechsellage mit Gonadotropinwerten unter 2,5 IE vor. Bei einer 33-jährigen Patientin, die auf Dyneric nur z.T. mit Ovulationen reagierte und auf die Kombinationstherapie nicht ansprach, ergaben sich erhöhte FSH Werte als Zeichen einer praematuren Menopause auf Grund vorzeitigen ovariellen Versagens. Von 2 Patientinnen, bei denen Dyneric zunächst versagte, reagierte eine Patientin nach erfolgreicher Kombinationstherapie auch auf die alleinige Gabe von Dyneric mit Ovulationen und konzipierte. Die andere Patientin sprach nach erfolgreicher Kombinationstherapie nur sporadisch auf Dyneric an. Diese Patientin konzipierte erst bei erneuter Verabfolgung der Kombination von Dyneric und HCG.

2 Patientinnen konzipierten während der Kombinationstherapie: Eine Gravidität endete mit einem Spätabort in der 28. SSW, die andere mit der Geburt eines ausgetragenen lebenden Kindes.

E. D i s k u s s i o n

I. Ovulationsauslösung

Bei der Behandlung von anovulatorischen Zyklusstörungen können in 60,5-91,4 % der Fälle (siehe Tab. 11) Ovulationen induziert werden. Die hier erarbeiteten Ergebnisse liegen mit einem Wert von 78 % etwas günstiger als die Angaben der Sammelstatistiken (72,57,62). In unsere Berechnung gehen allerdings auch Fälle ein, die wegen teils anovulatorischer teils ovulatorischer Oligomenorrhoe und wegen Corpus luteum-Insuffizienz behandelt wurden. Bezogen auf 60 Patientinnen, die wegen ausschließlich monophasischer Zyklusanomalien therapiert wurden, beträgt die Ovulationsrate immer noch 70 %. Wie aus der Literatur ersichtlich, wurden niederere Erfolgsquoten vor allem von Autoren beobachtet, bei denen die Dynerictagesdosis 100 mg nicht überschritt (45,86). In der vorliegenden Untersuchung ovulierten 7 der 67 auf Dyneric ansprechenden Patientinnen erst bei einer Dosissteigerung auf 150-250 mg/Tag. Der Schluß liegt nahe, daß unsere relativ gute Erfolgsrate mindestens teilweise auf einer Erhöhung der Tagesdosis über 100 mg beruht. Diese Beobachtung wird bestätigt durch die Ergebnisse von RUST et al. (73), die ihre außerordentlich hohe Ovulationsrate von 91,4 % auf eine Erhöhung der Tagesdosis bis zu 250 mg zurückführen.

Die relativ große Schwankungsbreite der Ovulationsraten des Schrifttums beruht unter anderem auf der unterschiedlichen Dosierung und Dauer der Medikation bei den Fällen der einzelnen Autoren und auf den verschiedenen Parametern zur Beurteilung des Behandlungserfolges (73). Es können folgende Kriterien als Hinweis für eine Ovulationsinduktion herangezogen werden: Sekretorische Umwandlung des Endometriums, praeovulatorischer Östrogenanstieg, mittzyklischer FSH- und LH-Peak, Pregnandiolausscheidung von über 2 mg/24 Std. oder Plasma-Progesteronbestimmungen in der 2. Zyklushälfte (31,39) und der biphasische Verlauf der Basaltemperaturkurve. Als

Tab. 11 Behandlungsergebnisse mit Dyneric

Autor	Zahl d. Fälle	Ovulationen %	Graviditäten %
GREENBLATT (26)	36	77,7	
ROY (71)	179	78	
CHARLES (11)	71	83	27,6
KASE (45)	81	60,5	25,9
KAROW (44)	410		39,8
KAISER (43)	90	68	27
BETTENDORF (7)	158	69	34
TAUBERT (86)	100	63	25
JONES (41)	91	77	30,8
WHITELAW (90)	191	74	41
ZANDER (92)	145	65	31
MURRAY (64)	328	66,4	34,8
POLIAK (68)	72	66,7	34,7
TSCHERNE (88)	71	70	39,4
RUST (73)	105	91,4	38,1
LISSE (54)	74	66	32
CORREY (14)	93	77	37
EVANS (20)	145	80,7	44,8
RÜCKERT (72)	1902	65,8	19,3
MACGREGOR (57)	4098	71,8	31
MERREL (62)	5413	72,4	30,8

absolut schlüssiger Beweis für eine stattgefundene Ovulation können nur eine Schwangerschaft, der laparoskopische Nachweis eines gesprungenen Follikels oder eines Corpus luteum, bzw. dessen histologischer Nachweis anerkannt werden (87). In der Praxis wird der Behandlungserfolg vorwiegend nur an Hand des Basaltemperaturverlaufs beurteilt. Im Schrifttum allerdings wird ein biphasischer Verlauf der Basaltemperatur als einzige Beweisführung für den Eintritt einer Ovulation für unzureichend erklärt, da nicht alle Fälle mit biphasischem Zyklus bei der Endometriumsbiopsie eine sekretorische Umwandlung zeigten (31,67,85,90,91). Eine Untersuchung mittels Laparoskopie bzw. Laparotomie zeigte nur bei der Hälfte der anscheinend ovulierenden Patientinnen ein Corpus luteum (70). In einer anderen Erhebung erwies sich die Basaltemperatur in 31 % der Fälle als unzuverlässiges Kriterium (79). Auch die Pregnandiolausscheidung kann als alleiniger Parameter nicht zur Beurteilung herangezogen werden (79). Als sicherste Kriterien gelten eine serienmäßige Bestimmung der Östrogen- und Pregnandiolausscheidung im Urin in Kombination mit der Beurteilung der Basaltemperatur (79).

Da die Ansprechbarkeit auf Dyneric von der Art der Zyklusanomalie abhängig ist (86) und vom Funktionszustand der hypophysär-hypothalamisch-ovariellen Achse, d.h. der Höhe der Gonadotropinausscheidung (7), stellt die differente Zusammensetzung des Patientinnenguts in der Literatur eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Erfolgsraten dar.

Sowohl im Schrifttum als auch in der vorliegenden Untersuchung ist auffällig, daß unter allen mit Dyneric behandelten Zyklusstörungen die primäre Amenorrhoe die geringste Erfolgsquote zeigt. Z.T. erfolgte bei Patientinnen mit primärer Amenorrhoe überhaupt keine Reaktion auf Dyneric (43, 84,86,88), eine Sammelstatistik berichtet über Ovulationen in 33,4 % (72). Das beste Resultat liegt bei 50 % (7,73). Auch in unseren Beobachtungen konnte bei Behandlung der primären Amenorrhoe mit Dyneric in 50 % der Fälle eine Ovulation induziert werden.

Die Behandlung der sekundären Amenorrhoe führte in unse-

rer Untersuchung in 59 % der Fälle zu einer Ovulation. Die Erfolgsrate ist somit zwar größer als bei der primären Amenorrhoe, nimmt aber trotzdem die zweitletzte Stelle unter allen behandelten Zyklusanomalien ein. Diese Beobachtung steht in Einklang mit der Literatur, in der die Angaben über die Ovulationsrate bei der Behandlung der sekundären Amenorrhoe zwischen 50 und 63 % (86,43,14,7,92) liegen.

Von allen monophasischen Zyklusstörungen sprach der anovulatorische Zyklus in unserer Statistik mit einer Ovulationsrate von 93 % am besten auf Dyneric an. Die Werte der Literatur liegen zwischen 63,4 und 90 % (72,15,7,86) und sind somit gegenüber unseren Ergebnissen deutlich niederer.

Bei der anovulatorischen Oligomenorrhoe traten in unserem Beobachtungsgut in 77 % der Fälle Ovulationen ein. Zum Vergleich stehen die Angaben des Schrifttums mit 68-73 % (92,88,86).

Faßt man alle amenorrhoischen Patientinnen zu einer Gruppe zusammen, so ergibt sich für diese in unserer Untersuchung eine Ovulationsrate von 58 %. Für die restlichen ausschließlich monophasischen Zyklusstörungen liegt die Ovulationsrate mit 85 % wesentlich höher. Diese Beobachtung steht in Einklang mit der Feststellung anderer Autoren (15,43,86), daß die Amenorrhoe mit Dyneric weniger gut zu beeinflussen ist als andere monophasische Zyklusanomalien.

Im vorliegenden Beobachtungsgut reagierten 8 von 9 Patientinnen, die wegen eines Stein-Leventhal-Syndroms bei unterschiedlichen Zyklusanomalien mit Dyneric behandelt wurden, mit Ovulationen. Alle 8 ovulierenden Patientinnen wurden gravide. Die Erfolgsraten bei Stein-Leventhal Patientinnen liegen auch im Schrifttum mit Ovulationen in 76,2-92,3 % relativ hoch (57,7,11,72). In einer Sammelstatistik (72), in der die Ovulationsrate für Stein-Leventhal Patientinnen 92,3 % beträgt, wird Dyneric als Mittel der Wahl für Patientinnen mit polyzystischen Ovarien bezeichnet. Allgemein gelten die Ovarien von Stein-Leventhal Patientinnen als sehr empfindlich auf Dyneric (44,49). Eine Keilexcision zur Ovulationsauslösung wird nur als Sekundärmaßnahme bei

Patientinnen empfohlen, die auf Dyneric ungenügend, gar nicht oder mit einer Überstimulierung reagieren (12,42,72).

II. Schwangerschaften

In der vorliegenden Untersuchung trat in 42 von 86 mit Dyneric behandelten Sterilitätsfällen, d.h. in 49 %, eine Gravidität ein. Gegenüber Angaben aus der Literatur, die zwischen 19,3 und 44,8 % liegen (siehe Tab. 11), ist unsere Schwangerschaftsrate mit 49 % außerordentlich hoch. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß manche Autoren die Schwangerschaftsrate auf das Gesamtpatientinnenkollektiv bezogen und nicht nur auf die Zahl der Patientinnen mit Kinderwunsch. Dies gilt auch für die Sammelstatistik von RÜCKERT (72), die mit 19,3 % die niederste Graviditätsquote zeigt.

Während die Herstellerfirma von Dyneric, MERREL (62), bei Ausbleiben einer Konzeption nach 3 ovulatorischen Behandlungszyklen keine weitere Fortsetzung der Therapie mit Dyneric empfiehlt, traten in unserer Untersuchung von 42 Graviditäten 6 (14 %) erst n a c h dem 3. ovulatorischen Zyklus ein, wobei 2 Patientinnen sogar erst nach dem 10. ovulatorischen Behandlungszyklus konzipierten. Eine Weiterführung der Therapie über 3 ovulatorische Zyklen hinaus scheint nach der vorliegenden Beobachtung die Konzeptionschancen deutlich zu erhöhen. Diese Feststellung steht in Einklang mit den Angaben von RUST u. Mitarb. (73), in deren Studie 20 % der Schwangerschaften erst nach dem 3. ovulatorischen Zyklus eintraten. RUST et al. (73) empfehlen deshalb eine Fortsetzung der Therapie bis zum Eintritt einer Konzeption.

In unserer Untersuchung steht einer Ovulationsrate von 78 % eine Konzeptionsrate von nur 49 % gegenüber, d.h. nur in 63 % der Fälle führte eine Ovulation zu einer Konzeption. Diese auch im Schrifttum augenfällige Differenz (siehe Tab. 11) gab Anlaß zu zahlreichen Untersuchungen über die relativ niedere Schwangerschaftsrate. Folgende Ursachen werden

diskutiert:

1. Eine Corpus luteum-Insuffizienz unter der Dynericbehandlung (27,41,64,90). Bis zu 37 % der auf Dyneric ovulierenden Patientinnen zeigten einen Lutealphasendefekt (7).

2. Eine Pseudoluteinisierung des Follikels (31,45):Durch eine eingeschränkte LH-Stimulation kommt es in diesen Fällen zur Luteinisierung eines nicht rupturierten Follikels, dessen Progesteronbildung ausreichen kann, um einen biphasischen Verlauf der Basaltemperaturkurve zu bewirken und somit eine Ovulation vorzutäuschen.

3. Ein antiöstrogener Effekt von Dyneric auf den Cervikalschleim (1,13,24,68,90), der sich in einer ungenügenden Zunahme der Menge und Spinnbarkeit in der praeovulatorischen Phase und in einer schlechten Spermienpenetration äußert.

4. Eine konzeptionshemmende Wirkung auf die Zellen des Endometriums: CHARLES et al. (10) konnten einen statistisch signifikanten Anstieg von Chromosomenaberrationen in Endometriumzellen nach einer Dynerictherapie nachweisen. Die Autoren halten es für möglich, daß sich hierdurch die niedere Konzeptionsrate erklären läßt.

Von 36 Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang endeten in unserer Untersuchung 6 (16,7 %) als Aborte. Das Schrifttum berichtet über eine Aborthäufigkeit von 6-24 % (88,43, 68,73,44,86,90), wobei die Sammelstatistiken Werte von 20,4% (62) und 23,3 % (57) angeben. Im Vergleich zu einer Abortrate von 10 % im nicht ausgelesenen Patientinnengut (34) erscheint dies relativ hoch. Legt man jedoch die Fehlgeburtenrate ursprünglich steriler Patientinnen zugrunde, die laut BUXTON u. SOUTHAM (9) bei Frauen mit ehemals primärer Sterilität 20,3 % und bei Frauen mit ehemals sekundärer Sterilität 24,8 % beträgt, so zeigen die mit Dyneric behandelten Patientinnen keine erhöhte Aborthäufigkeit. GOLDFARB u. Mitarb. (23) konnten die Zahl der Fehlgeburten durch konsequente Verabreichung von Progesteron auf 10,8 % senken. Auch TSCHERNE (88) führt seine niedere Abortrate von

nur 6 % auf eine hormonelle Prophylaxe während der Gravidität zurück.

In vorliegender Untersuchung befand sich unter 36 Geburten eine Zwillingsgeburt (2,7 %). In größeren Statistiken werden Mehrlingsschwangerschaften als Folge von Polyovulationen unter Dyneric mit einer Häufigkeit von 5,9 - 8,6 % angegeben (64,62,57,44). Gegenüber einer allgemeinen Mehrlingsrate von etwa 1 % ist die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften nach Dynericeinnahme somit deutlich erhöht.

III. Nebenwirkungen

KISTNER (49) stellte bei 19 % der behandelten Patientinnen unerwünschte Nebenwirkungen von Dyneric fest. Im Gegensatz dazu fanden sich unerwünschte Nebenerscheinungen in vorliegender Untersuchung in 29 % der Fälle.

Bei über der Hälfte der Patientinnen traten Nebenwirkungen erst bei einer Tagesdosis von 200 mg und mehr auf. Die Literatur bestätigt die Abhängigkeit der Nebenwirkungen von Dyneric von der Dosishöhe (57,62).

Als schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine Überstimulierung der Eierstöcke anzusehen (87), die auf einer gesteigerten Ansprechbarkeit der Ovarien auf die im Zuge der Dynerictherapie gebildeten Gonadotropine beruht (28). In unserem Beobachtungsgut wurde in 7 % der Fälle palpatorisch eine leichte Ovarvergrößerung festgestellt. Andere Autoren berichten über Ovarvergrößerungen bei 4-33 % der behandelten Patientinnen (86,92,43,73,44,7,57,11,25). In einer Sammelstatistik beträgt die Häufigkeit dieses Symptoms 13,9 % (57). Z.T. (25) fanden sich ovarielle Cysten in nahezu 1/3 der Fälle schon bei niedriger Dosierung (5 mal 50 mg bzw. 5 mal 100 mg). In der Literatur (28) wird als Zeichen massiver Überstimulierung bereits nach 5 mal 50 mg bei einer Patientin ein großer Ovarialtumor beschrieben, der wegen akuten Abdomens infolge von Stieldrehung eine Laparotomie erforderlich machte. In einem weiteren Fall entwickelte

sich nach 14-tägiger Verabfolgung von 100 mg Dyneric pro Tag ein akutes Meigs-Syndrom (83). Als besonders gefährdet für eine Überstimulierung gelten (28): Patientinnen mit vergrößerten polycystischen Ovarien, bei denen laparoskopisch eine verdickte Tunica albuginea nachgewiesen wurde, außerdem Patientinnen mit erhöhten 17-Ketosteroiden, die nach Metopiron weiter ansteigen und schließlich Patientinnen mit pathologischem Ergebnis des Dexamethason/HCG Testes. Solche Patientinnen bedürfen einer strengen Überwachung durch regelmäßige Palpation (86).

Hitzewallungen, die wahrscheinlich auf einen antiöstrogenen Effekt von Dyneric zurückzuführen sind (39), traten der vorliegenden Studie zufolge nur in einem Fall (2,6 %) auf, während die Angaben aus dem Schrifttum zwischen 7 und 52,1 % variieren (44,43,92,7,57,86,11). Laut Sammelstatistik (57) liegen die vasomotorischen Symptome mit einer Häufigkeit von 10,7 % an 2. Stelle.

Augensymptome wurden von 10 % der Patientinnen angegeben, während derartige Störungen in der Sammelstatistik (57) nur in 1,6 % der Fälle verzeichnet wurden. Diese Symptome, die als Flimmern oder verschwommenes Sehen beschrieben werden, beruhen wohl auf der Intensivierung von Nachbildern (62). Die Sehschärfe wird dabei im allgemeinen nicht beeinträchtigt (62).

Über Übelkeit und Erbrechen wurde in 8 % der Fälle geklagt. Die Angaben anderer Autoren (57,86) liegen bei 2,1-3 %.

Kopfschmerzen traten in 7 % der Fälle auf, während die Häufigkeit in der Sammelstatistik (57) nur 1,1 % beträgt.

Als weniger häufige Nebenwirkungen wurden genannt: Mastodynie, Unterbauchschmerzen, Blähungen, Schwindel und allergische Erscheinungen.

In einem Fall mußte die Tagesdosis wegen starken Augenflimmerns reduziert werden. Eine Patientin setzte Dyneric wegen starken Erbrechens vorzeitig ab.

IV. Kombinationstherapie von Dyneric und HCG

Bei 4 von 12 Patientinnen, die auf Dyneric nicht oder nur unzureichend ansprachen, konnte in unserer Untersuchung eine Verbesserung des Therapieerfolges mit einer Kombination von Dyneric und HCG erzielt werden. 2 dieser 4 Patientinnen konzipierten unter der Kombinationsbehandlung.

POLIAK et al. (68) stellten in einer randomisierten Studie bezüglich der Schwangerschafts- und Ovulationsrate keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Patientinnen, die nur mit Dyneric behandelt wurden, und der anderen Gruppe, die Dyneric kombiniert mit HCG erhielt, fest. Andere Autoren (49,86) bestätigen allerdings eine Erhöhung der Schwanderschaftsrate durch die Anwendung einer Kombination von Dyneric und HCG nach unzureichendem Therapieergebnis mit Dyneric. KISTNER (49) konnte bei der Mehrzahl von Dyneric-refraktären Fällen mit langdauernder sekundärer Amenorrhoe mit einer Kombination von Dyneric und HCG Ovulationen und Graviditäten erzielen. Voraussetzung war dabei, daß die Östrogenausscheidung eine gewisse Follikelreifung anzeigte, die endogene Östrogenproduktion jedoch nicht ausreichte, um den für die Ovulation nötigen LH-Peak zu liefern. Bei Versagen einer Kombination von Dyneric und HCG kann laut KISTNER (50) eine Dyneric-HMG-HCG Therapie zum Erfolg führen.

V. Vergleich von Dyneric mit anderen synthetischen ovulationsauslösenden Substanzen

Bei der Betrachtung der Therapieergebnisse von Dyneric erhebt sich die Frage nach dem Stellenwert anderer synthetischer Ovulationsauslöser wie z.B. Cyclofenil (Handelsnamen: Fertodur, Sexovid) und Epimestrol (Handelsname:Stimovul). Über die Erfolgsquoten von Cyclofenil, das 1963 erstmals synthetisiert wurde (63), liegen wesentlich umfangreichere Untersuchungen vor als über die Therapieergebnisse mit Epimestrol.

Tab. 12 Behandlungsergebnisse mit Cyclofenil

Autor	Zahl d. Fälle	Ovulationen %	Graviditäten %
ARNOLD (2)	23		26
HELLINGA (30)	20		25
SATO (75)	122	43	
	86		14
SCHMIDT-ELMENDORFF (78)	174	63,8	22
BERGER (6)	74	77	53
MATSUMOTO (58)	1195	52,6	
	447		17,9

Tab. 13 Behandlungsergebnisse mit Epimestrol

Autor	Zahl d. Fälle	Ovulationen %	Graviditäten %
SAS (74)	89		25
BENZ (5)	21	47,6	
	17		35,3
ERB (19)	40	39,8	
	25		36
MECKIES (61)	143		21

Mit Epimestrol wurden in 39,8 bzw. 47,6 % der Fälle Ovulationen erzielt, mit Cyclofenil in 43-77 % und mit Dyneric in 60,5-91,4 %. Mit Dyneric können also in Bezug auf die Ovulationsauslösung die besten Resultate erreicht werden. Der Unterschied in der Wirksamkeit von Cyclofenil und Dyneric wird besonders deutlich, wenn man dem Vergleich die Ovulationsraten von repräsentativen Sammelstatistiken zugrunde legt, die für Cyclofenil 52,6 % (58) und für Dyneric 72,4 % (62) betragen. Eine endgültig vergleichende Aussage über die Wirksamkeit von Epimestrol erscheint auf Grund der relativ geringen Zahl der untersuchten Patientinnen noch verfrüht.

Die Schwangerschaftsraten verhalten sich wie folgt: Epi-

mestrol 21-36 %, Cyclofenil 14-53 %, Dyneric 19,3-44,8 %. Die geringe Zahl der mit Epimestrol behandelten Fälle und die große Schwankungsbreite der Konzeptionsraten von Cyclofenil erschweren einen Vergleich erheblich. Während die Konzeptionsraten von Cyclofenil mit Ausnahme des hohen Wertes von BERGER (6) geringfügig unter denen von Dyneric liegen, entsprechen sich die Schwangerschaftsraten von Epimestrol und Dyneric obgleich mit Dyneric in einem höheren Prozentsatz der Fälle Ovulationen induziert werden können. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß Epimestrol ein schwach wirksames Östrogen darstellt (5), wohingegen Dyneric (1) und Cyclofenil (76) mit ihren antiöstrogenen Eigenschaften die Cervikalschleimverhältnisse in Bezug auf eine Konzeption ungünstig beeinflussen.

Die Aborthäufigkeit beträgt für Cyclofenil 18,5 % (58). Dies stimmt mit den Angaben über die Fehlgeburtenrate von Dyneric überein.

Als großer Vorzug von Cyclofenil (2,6,58,75,78) und Epimestrol (5,19,47,61) wird von nahezu allen Autoren die gute Verträglichkeit dieser Substanzen genannt. Bezogen auf 2413 Behandlungszyklen traten bei Cyclofenil nur in 3,1 % unerwünschte Nebenwirkungen auf (58). Nur in 0,17 % der Behandlungszyklen fanden sich Ovarvergrößerungen (58), im Gegensatz zu Dyneric, wo in 13,9 % (57) Zeichen einer ovariellen Überstimulation festgestellt wurden.

Die Wirkungsbreite von Epimestrol und Cyclofenil ist nicht völlig identisch mit der von Dyneric. Dies geht daraus hervor, daß in Dyneric-refraktären Fällen mit Cyclofenil (21) und mit Epimestrol (19) Ovulationen mit nachfolgender Konzeption induziert werden konnten. Epimestrol und Cyclofenil führen somit zu einer Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung von anovulatorischen Zyklusstörungen, obgleich Dyneric bezüglich der erzielten Ovulationsraten eine höhere biologische Wirksamkeit besitzt, die allerdings auch mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht.

F. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über die ovulationsauslösende Wirkung von Dyneric zur Behandlung der funktionellen Sterilität der Frau.

Es wurden 86 Sterilitätsfälle mit unterschiedlichen Zyklusanomalien untersucht. Folgende Indikationen für die Anwendung von Dyneric lagen vor: Primäre Amenorrhoe, sekundäre Amenorrhoe, anovulatorische Eu- und Oligomenorrhoe, Oligomenorrhoe mit teils anovulatorischem teils ovulatorischem Zyklus, Oligomenorrhoe mit unregelmäßigen Ovulationen bzw. Corpus luteum-Insuffizienz und Corpus luteum-Insuffizienz bei normaler Zyklusdauer. Dyneric wurde in 296 Zyklen mit einer Tagesdosis von 50,100,150,200 oder 250 mg vom 5.-9. Zyklustag oder vereinzelt vom 5.-14. Zyklustag eingesetzt.

Folgende Ergebnisse konnten erzielt werden: Von 60 Patientinnen mit ausschließlich monophasischen Zyklusstörungen gelangten 70 % zur Ovulation; bezogen auf die gesamte Klientel von 86 Fällen beträgt die Ovulationsrate 78 %. Patientinnen mit anovulatorischer Eumenorrhoe sprachen am besten auf Dyneric an, während die primäre und die sekundäre Amenorrhoe weniger gut mit Dyneric zu beeinflussen waren.

Bei 49 % der behandelten Fälle ermöglichte die Dynerictherapie eine Schwangerschaft. Von 36 Graviditäten mit bekanntem Ausgang endeten 6 (16,7 %) als Aborte.

Bei 29 % der behandelten Patientinnen traten unerwünschte Nebenwirkungen von Dyneric auf.

12 Patientinnen, die auf Dyneric nicht oder unzureichend reagierten, erhielten Dyneric in Kombination mit HCG. Bei 4 Frauen konnte der Therapieerfolg mit der Kombinationsbehandlung verbessert werden; 2 dieser Patientinnen konzipierten.

Bei einem kritischen Vergleich von Dyneric mit anderen synthetischen ovulationsinduzierenden Substanzen an Hand von Angaben aus der Literatur erwies sich Dyneric als wirksamster Ovulationsauslöser.

G. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALTMANN, P., M. SCHÜTZ und J. SPONA: Das Verhalten peripherer Östrogenrezeptoren unter Clomiphentherapie.
Zbl. Gynäk. 96, 148 - 152 (1974)

2. ARNOLD, M., M. BERGER, M. KELLER, R.H.H. RICHTER and A. UETTWILLER: Clinical and biochemical studies in patients treated with bis-(p-acetoxyphenyl) cyclohexylidene methane (compound F 6066).
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 223 (1967)

3. ASCHHEIM, S. und B. ZONDEK: Hypophysen-Vorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wschr. 6, 1322 (1927)

4. BAIER, H. and H.-D. TAUBERT: Effect of clomiphene upon plasma FSH-activity and hypothalamic FSH-RF content in ovarectomized estrogen-progesterone blocked rats.
Endocrinology 84, 946 - 949 (1969)

5. BENZ, J.J. und M. LITSCHGI: Epimestrol - eine ovulationsauslösende Substanz.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 35, 194 - 197 (1975)

6. BERGER, M.: Zur Behandlung der Sterilität mit Cyclofenil.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 3, 209 - 220(1972)

7. BETTENDORF, G., M. BRECKWOLDT, C. BORDASCH und C. NEALE: Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen.
Dtsch. med. Wschr. 93, 995 - 1002 (1968)

8. BUHL JØRGENSEN, S.E., J. STARUP, J. ROOS and S. MICIC: Studies on the mode of action of clomiphene citrate.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 55, 337 - 340(1976)

9. BUXTON, C.L. and A.L. SOUTHAM: Human infertility.
New York: Hoeber 1958, p. 18

10. CHARLES, D., J.H. TURNER and C. REDMOND: The endometrial karyotypic profiles of women after clomiphene citrate therapy.
J. obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 80, 264 - 270 (1973)

11. CHARLES, D., J.A. LORAINE, E.T. BELL and R.A. HARKNESS: The mechanism of action of clomiphene / Procedings of the fifth world congress on fertility and sterility Stockholm June 16 - 22 (1966)
Excerpta Medica Internat. Congress Series 133

12. COHEN, M.: Resection of the ovary versus clomiphene for the Stein-Leventhal syndrome / Presented at American fertility society, Chicago III., Apr. 29 - Mai I, 1966

13. CORREY, J.F. and F.C.M. SCHOKMAN: Reproductive failure after clomiphene induced ovulation. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 13, 29 - 34(1973)

14. CORREY, J.F. and F.C.M. SCHOKMAN: An appraisal of clomiphene in the induction of ovulation. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 16, 40 - 44(1976)

15. DÖRING, G.K.: Über den anovulatorischen Zyklus als Sterilitätsursache und seine Behandlung mit Clomiphen. Fortschr. Med. 86, 395 - 398 (1968)

16. DÖRING, G.K.: Über die Häufigkeit der verschiedenen Sterilitätsursachen bei der Frau und die Erfolgsaussichten ihrer Behandlung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 302 - 307(1970)

17. EISENFELD, A.J. and J. AXELROD: Evidence for estradiol binding sites in the hypothalamus - effects of drugs. Biochem. Pharmacol. 16, 1781 (1967)

18. ENGELS, J.A., R.L. FRIEDLANDER and K.B. EIK-NES: An effect in vivo of clomiphene on the rate of conversion of androstendione- C^{14} to estrone- C^{14} and estradiol- C^{14} by the canine ovary. Metabolism 17, 189 (1968)

19. ERB, H.: Zur Ovulationsauslösung mit Epimestrol. Gynäk. Rdsch. 15, 171 - 176 (1975)

20. EVANS, J. and L. TOWNSEND: The induction of ovulation. Am. J. Obstet. Gynecol. 125, 321 - 327(1976)

21. FRIEDMAN, S.: Ovulation after cyclofenil treatment in women resistant to clomiphene citrate. Fourth European congress of the international association on sterility 5.-8. Oct.(1975)

22. GEMZELL, C.A., E. DICZFALUSY and K.G. TILLINGER: Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH). J. clin. Endocrin. 18, 1333 - 1348 (1958)

23. GOLDFARB, A.F., A. MORALES, A.E. RAKOFF and P. PROTOS: Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies. Obstet. and Gynec. 31, 342 - 345 (1968)

24. GRAFF, G.: Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. Fertil. and Steril. 22, 209 - 212 (1971)

25. GRANT, A.: The treatment of ovulatory defects with clomiphene.
Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 6, 327 - 330 (1966)

26. GREENBLATT, R.B., W.E. BARFIELD, E.C. JUNGCK, and A.W. RAY: Induction of ovulation with MRL/41.
J. Amer. med. Ass. 178, 101 - 104 (1961)

27. HALL, VAN, E.V. and J.L. MASTBOOM: Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene.
Am. J. Obstet. Gynecol. 103, 165 - 171(1969)

28. HAMMERSTEIN, J.: Gefahren der ovariellen Überstimulierung bei Anwendung von Clomiphen und Gonadotropinen zur Ovulationsauslösung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 1125 - 1151 (1967)

29. HEINRICHS, H.D. und J. ZANDER: Die Ausscheidung hypophysärer Gonadotropine bei Frauen mit Störungen der Ovarialfunktion vor und während der Behandlung mit Clomiphen (MRL/41).
Klin. Wschr. 42, 15 - 21 (1964)

30. HELLINGA, G. and H.J.M. LANGEDIJK: Induction of menstruation, ovulation and pregnancy with sexovid (F 6066).
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 222 (1967)

31. HEPP, H.: Endokrine Steuerung der Ovulation. Zum Problem der Pseudoluteinisierung.
Vortrag auf dem Gemeinschaftssymposion der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft zum Studium der Sterilität und Fertilität, Kiel Juli 1976

32. HERRMANN, W.L.: Die Einleitung der Ovulation.
Gynäk. Rdsch. 1, 81 - 107 (1964)

33. HERRMANN, W.L.: Die medikamentöse Einleitung der Ovulation.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 21, 2 - 13(1965)

34. HOFMANN, D.: Die Fehlgeburt.
München: Urban und Schwarzenberg 1967

35. HOLTKAMP, D.E., R.H. DAVIS and J.E. RHOADS: Effect of chloramiphene on fertility and ovulation, abstracted, Fed. Proc. 20, 419 (1961)

36. HOLTKAMP, D.E., R.E. STAPLES, J.G. GRESLIN and R.H. DAVIS: Pharmacodynamics of clomiphene in animals.
Excerpta med. Internat. Congress Series 133, 68 (1966)

37. IGARASHI, M., Y. IBUKI, H. KUBO, J. KAMIOKA, N. YOKOTA, Y. EBARA, and S. MATSUMOTO: Mode and site of action of clomiphene.
Am. J. Obstet. Gynecol. 97, 120 - 123(1967)

38. JENSEN, E.V., H.I. JACOBSON, J.W. FLESHER, N.N. SAHA, G.N. GUPTA, S. SMITH, V. COLUCCI, D. SHIPLACOFF, H.G. NEUMANN, E.R. DE SOMBRE, and P.W. JUNGBLUT: In: PINCUS, G., T. NAKAO, and J.F. TAIT: Steroid dynamics. p. 133
New York: Academic Press 1966

39. JEWELEWICZ, R.: Management of infertility resulting from anovulation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 122, 909 - 920(1975)

40. JONES, G.S.: The luteal phase defect.
Fertil. and Steril. 27, 351 - 356 (1976)

41. JONES, G.S., R.D. MAFFEZZOLI, C.A. STROTT, G.T. ROSS, and G. KAPLAN: Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene-induced ovulation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 108, 847 - 864(1970)

42. KAISER, R. und KLOPPENBURG, W.: Ovulationsauslösung durch operative Therapie. In: W. OBOLENSKY/O.KÄSER: Ovulation und Ovulationsauslösung.
Bern, Stuttgart, Wien: H. Huber 1975

43. KAISER, R., E. DAUME und N. LANG: Ovulationsauslösung mit Clomiphen und Gonadotropinen.
Münch. med. Wschr. 110, 2741 - 2748 (1968)

44. KAROW, W.G. and S.A. PAYNE: Pregnancy after clomiphene citrate treatment.
Fertil. and Steril. 19, 351 - 362 (1968)

45. KASE, N., A. MROUEH and L.E. OLSON: Clomid therapy for anovulatory infertility.
Am. J. Obstet. Gynecol. 98, 1037 - 1042(1967)

46. KATO, J., T. KOBAYASHI and C.A. VILLEE: Effect of clomiphene on the uptake of estradiol by the anterior hypothalamus and hypophysis.
Endocrinology 82, 1049 - 1052 (1968)

47. KELLER, P.J.: Neue Steroide zur Behandlung der sekundären Amenorrhoe.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 83 - 84(1971)

48. KELLER, P.J., A.H. NAVILLE und H. WYSS: Medikamentöse Beeinflussung der hypophysären Gonadotropine durch Clomiphen.
Gynaecologia 162, 402 - 411 (1966)

49. KISTNER, R.W.: Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotropin, and human menopausal gonadotropin for induction of ovulation in the human female.
Fertil. and Steril. 17, 569 - 583 (1966)

50. KISTNER, R.W.: Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction.
Fertil. and Steril. 27, 72 - 82 (1976)

51. KISTNER, R.W. and O.W. SMITH: Observations of use of non-steroidal estrogen antagonist MER 25.
Surg. Forum 10, 725 (1960)

52. KISTNER, R.W. and O.W. SMITH: Observations on the use of a non-steroidal estrogen antagonist: MER-25.
Fertil. and Steril. 12, 121 - 141 (1961)

53. KOTZ, H.L. and W. HERRMANN: A review of endocrine induction of human ovulation: VI. Gonadotropins.
Fertil. and Steril. 12, 375 - 394 (1961)

54. LISSE, K.: Behandlung der anovulatorischen Sterilität mit Clomiphen.
Zbl. Gynäk. 97, 661 - 664 (1975)

55. LORAINE, J.A.: The effect of clomiphene (MRL/41) on hormone excretion in human subjects.
Proc. roy. Soc. Med. 59, 28 (1966)

56. LUNENFELD, B. und M. GLEZERMAN: Aspekte zur Differentialdiagnose von Störungen der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse unter besonderer Berücksichtigung der diagnostischen und therapeutischen Anwendung des Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH).
Wien. Klin. Wschr. 86, 233 - 244 (1974)

57. MACGREGOR, A.H., J.E. JOHNSON and C.A. BUNDE: Further clinical experience with clomiphene citrate.
Fertil. and Steril. 19, 616 - 622 (1968)

58. MATSUMOTO, S.: Use of cyclofenil (Sexovid) to induce ovulation.
Int. J. Fertil. 18, 209 - 214 (1973)

59. MAYER, H.G.K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die zentrale und periphere Wirksamkeit von Clomiphendihydrogencitrat.
Zeitschr. für Geburtsh. u. Gynäk. 174, 35 - 58 (1971)

60. MAYFIELD, J.D. and N. WARD: Effects of clomiphene on ovarian ascorbic acid and the response to luteinizing hormone.
Acta endocr. (Kbh.) 51, 557 (1966)

61. MECKIES, J., I. LEO-ROSSBERG, R. FELSHART, L. MOLTZ und J. HAMMERSTEIN: Behandlung steriler Frauen mit Epimestrol.
Dtsch. med. Wschr. 101, 1711 - 1715(1976)

62. MERREL PHARMA, Zweigniederlassung der RICHARDSON-MERREL GmbH, Gross-Gerau: Dyneric (Informationsbroschüre).

63. MIQUEL, J.F., H. WAHLSTAM, K. OLSSON, and B. SUNDBECK: Synthesis of unsymmetrical diphenylalkenes.
J. med. Chem. 6, 774 - 780 (1963)

64. MURRAY, M. and F. OSMOND-CLARKE: Pregnancy results following treatment with clomiphene citrate.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 78, 1108 - 1114 (1971)

65. PAULSEN, C.A. and W.L. HERRMANN: Increased pituitary-ovarian function in amenorrhoic women resultant to clomiphene administration.
Clin. Res. 11, 85 (1963)

66. PILDES, R.B.: Induction of ovulation with clomiphene.
Am. J. Obstet. Gynecol. 89, 262 (1963)

67. PILDES, R.B.: Induction of ovulation with clomiphene.
Am. J. Obstet. Gynecol. 91, 466 - 478(1965)

68. POLIAK, A., J.J. SMITH and S.L. ROMNEY: Clinical evaluation of clomiphene; clomiphene and human chorionic gonadotropin; and clomiphene, human chorionic gonadotropin, and estrogen in anovulatory cycles.
Fertil. and Steril. 24, 921 - 925 (1973)

69. RILEY, G.M. and T.N. EVANS: Effects of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function.
Am. J. Obstet. Gynecol. 89, 97 - 110 (1964)

70. ROLAND, M.: Problems of ovulation induction with clomiphene citrate with report of a case of ovarian hyperstimulation.
Obstet. and Gynec. 35, 55 - 62 (1970)

71. ROY, S., R.B. GREENBLATT, V.B. MAHESH, and E.C. JUNGCK: Clomiphene citrate: Further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action.
Fertil. and Steril. 14, 575 - 595 (1963)

72. RÜCKERT, A.: Sammelstatistik über die bisherigen Erfahrungen der Ovulationsauslösung mit Clomiphen.
Inaug. Diss. München 1968

73. RUST, L.A., R. ISRAEL and D.R. MISHELL: An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate.
Am. J. Obstet. Gynecol. 120, 785 - 790(1974)

74. SAS, M. and B. RESCH: Schwangerschaftsverlauf nach Epimestrol-induzierten Ovulationen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 506 - 509 (1973)

75. SATO, T., Y. IBUKI, M. HIRONO, M. IGARASHI, and S. MATSUMOTO: Induction of ovulation with Sexovid (compound F 6066) and its mode of action.
Fertil. and Steril. 20, 965 - 974 (1969)

76. SCHERING AG, Berlin/Bergkamen (1973): Fertodur zur Behandlung der funktionellen Sterilität der Frau.

77. SCHINDLER, A.E.: Biochemical and clinical observations in patients treated with Clomid.
Gynaecologia 167, 56 - 64 (1969)

78. SCHMIDT-ELMENDORFF, H.: Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem Ovulationsauslöser Fertodur (Cyclofenil).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 693 - 694 (1971)

79. SCHOKMAN, F.C.M. and J.F. CORREY: The investigation and treatment of patients with ovulation failure: with special reference to the problems arising with the use of clomiphene.
Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 11, 241 - 250 (1971)

80. SCHULZ, K.-D.: Wirkungsmechanismus von Clomiphen im weiblichen Organismus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 483 - 492 (1972)

81. SCHULZ, K.-D., F. HÖLZEL and G. BETTENDORF: The uptake and distribution of ^{14}C-clomiphene citrate in different organs of newborn female guinea pigs.
Acta endocr. (Kbh.) 68, 605 - 613 (1971)

82. SMITH, O.W., G.V. SMITH and R.W. KISTNER: Action of MER-25 and of clomiphene on the human ovary.
J. Amer. med. Ass. 184, 878 - 886 (1963)

83. SOUTHAM, A.L. and N.A. JANOVSKI: Massive ovarian hyperstimulation with clomiphene citrate. J. Amer. med. Ass. 181, 443 - 445 (1962)

84. STÄMMLER, H.-J., H.P.G. SCHNEIDER und L. SACHS: Die medikamentöse Anregung der Ovulation im doppelten Blindversuch, Ergebnisse mit Clomiphen. Klin. Wschr. 44, 818 - 824 (1966)

85. SWYER, G.I.M.: Induction of ovulation in the human - older and newer approaches. Proc. Roy. Soc. Med. 56, 39 (1963)

86. TAUBERT, H.D.: Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphen. Gynäkologe 1, 139 - 148 (1969)

87. TAUBERT, H.D. und O. JÜRGENSEN: Behandlung der anovulatorischen Sterilität mit Clomiphen. Zbl. Gynäk. 94, 1043 - 1059 (1972)

88. TSCHERNE, G.: Weitere Erfahrungen bei der Behandlung der Sterilität mit Clomiphenzitrat. Wien. Med. Wschr. 124, 662 - 666 (1974)

89. WALL, J.A., R.R. FRANKLIN, R.H. KAUFMAN, and A.L. KAPLAN: The effect of clomiphene citrate on the endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 93, 842 - 849(1965)

90. WHITELAW, M.J., C.F. KALMAN and L.R. GRAMS: The significance of the high ovulation rate versus the low pregnancy rate with Clomid. Am. J. Obstet. Gynecol. 107, 865 - 877 (1970)

91. ZANDER, J. und G. BUNTRU: Stimulierung der Ovarialfunktion durch Clomiphen (MRL/41) bei Frauen ohne natürliche Ovulation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 23, 871 - 890 (1963)

92. ZANDER, J., F. LEIDENBERGER, K. HOLZMANN, B. RUNNEBAUM, H.D. HEINRICHS, G. BUNTRU, I. WINKHAUS und D. HEINRICHS: Weitere klinische Erfahrungen bei der Behandlung monophasischer Zyklusanomalien mit Clomiphen (Dyneric). Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 493 - 504 (1970)

L e b e n s l a u f

Am 3. Juni 1953 wurde ich, Annette Plenefisch, als Tochter des Dr. med. Walter Plenefisch und seiner Ehefrau Dr. med. Tony-Gabriele Plenefisch, geb. Wetzel, in Weingarten geboren. Dort besuchte ich von 1960 bis 1964 die Grundschule. Anschließend trat ich in das humanistische Gymnasium in Ravensburg ein, wo ich am 26. Juni 1972 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Georgia-Augusta-Universität Göttingen das Studium der Medizin. Nach dem vierten Semester bestand ich dort im August 1974 die Ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1975 wechselte ich an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen, wo ich im August 1975 den Ersten und im August 1977 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegte. Das praktische Jahr absolvierte ich am Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Ulm in Ravensburg. Mein Wahlfach war Gynäkologie. Den schriftlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 10. Oktober 1978 in Ulm und den mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 19. Oktober 1978 in Ravensburg.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321